

**ÜBER DIE TOXIZITÄT DER ZUR KARIES-
PROPHYLAXE ANGEWANDTEN FLUORIDE**

von

William Edward Hoskins

aus

Ft. Worth, Texas (U.S.A.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
(Vorstand: Prof. Dr. A. Kröncke)
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt)

ÜBER DIE TOXIZITÄT DER ZUR KARIES- PROPHYLAXE ANGEWANDTEN FLUORIDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
William Edward Hoskins
aus
Ft. Worth, Texas (U.S.A.)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. A. Kröncke

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.9.1969

Herrn Professor Kröncke bin ich für
die Überlassung des Themas, sowie für
die Anleitung bei der Durchführung
dieser Arbeit sehr zu Dank verbunden.

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	S. 1
II	Zur Geschichte und Chemie des Fluors	S. 3
III	Akute Fluorvergiftungen	S. 11
IV	Chronische Fluorvergiftungen beim Tier	S. 24
V	Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen	S. 28
	1. Mottled Enamel	
	2. Osteosklerose	
	3. Schilddrüse	
	4. Niere	
	5. Haematopoetisches System	
	6. Wachstum	
VI	Zusammenfassung	S. 63
VII	Schrifttum	S. 65
VIII	Alphabetischer Autorenindex	

I: Einleitung

Die Zahnkaries ist eine multifaktoriell verursachte Zivilisationskrankheit, die sich an den Zahnhartsubstanzen abspielt.

Kariesprophylaktisch wirksame Maßnahmen können deshalb kausal angreifen oder die Zahnhartsubstanzen günstig beeinflussen.

In diese letzte Gruppe gehört die Anwendung von Fluoridverbindungen mit dem Ziel, möglichst schnell möglichst hohe Fluoridkonzentrationen in den der Karies ausgesetzten Oberflächenschichten herbeizuführen.

Die Anzahl einschlägiger Publikationen über die zahnärztliche Verwendung von Fluoriden (2,3,4,11) wird auf über 20 000 geschätzt.

Sie beziehen sich nicht nur auf die Kariesprophylaxe mit Fluoriden, wie die folgende Übersicht zeigt:

Anwendung von Fluoriden in der Zahnheilkunde

A) Zur Kariesprophylaxe

1. Allgemeine Anwendung per os

durch

- a) Trinkwasserfluoridierung (TWF) 1,29,30,31
- b) fluoridiertes Kochsalz 4,8,15,19,20
- c) Fluoridzusatz zur Trinkmilch 4,14,21
- d) fluoridhaltige Tabletten 7,15,17,18,35

2. Oberflächliche Anwendung auf den Zähnen

durch

- a) Touchierung 16,22,23,24,25
- b) Zahnpasten 13,33,34
- c) Mundspülungen 6,26,27
- d) Kaugummi 36
- e) fluoridhaltige Lacke 38

B) Andere Anwendungsformen

- 1. Narkose (Fluothan) 37
- 2. Fluorpaste zur Behandlung sensibler Dentinflächen 36,39
- 3. Füllungszemente 5 und Amalgam 32
- 4. Wurzelkanalfüllungsmaterialien 12

Die Karies-reduzierende Wirksamkeit von Fluoriden darf als erwiesen gelten, wenngleich auch heute noch gelegentlich Zweifel angemeldet werden. Daß Fluoride in ausreichenden Konzentrationen als Zellgifte wirken, ist hinlänglich bekannt.

Solche möglichen toxischen Wirkungen sind die wesentlichen Argumente, die immer wieder gegen die Verwendung von Fluoriden zur Kariesprophylaxe angeführt werden.

Die vorliegende Arbeit soll sich deshalb kritisch mit der Literatur über toxische Wirkungen der zur Kariesprophylaxe bei Mensch und Tier angewandten Fluoridverbindungen auseinandersetzen und den heutigen Stand wissenschaftlich begründeter Kenntnisse auf diesem Gebiet zusammenfassen.

II: Zur Geschichte und Chemie des Fluors

1.) Über Fluor im allgemeinen

Fluor wurde erst 1886 von dem französischen Chemiker MOISSON isoliert ¹². Es ist ein außergewöhnlich stark reaktionsfähiges Element, stärker noch als seine Geschwisterelemente in der gleichen Gruppe des periodischen Systems, die Halogene Chlor, Brom und Jod. Fluor verbindet sich mit allen Elementen außer Sauerstoff und Edelgasen. Als Gas ist es schwach gelb; der Siedepunkt liegt bei -187°C , der Gefrierpunkt bei -223°C .

Sein Anteil an der Erdkruste beträgt etwa 0.03 %. Damit steht Fluor in der Häufigkeit seines Vorkommens unter den über 100 heute bekannten Elementen an 17. Stelle. Häufig in der Natur vorkommende Verbindungen sind Fluorspat (CaF_2) oder Kryolith (Na_3AlF_6) ⁷.

Weil Fluor im menschlichen Organismus unterhalb der Grenze für Mengenelemente (5 g bei 70 kg Körpergewicht) liegt und einen hohen physiologischen Wirkungsgrad hat, kann man es als Spurenelement bezeichnen. Es ist das einzige anorganisch verankerte Spurenelement ³. Das Zusammenwirken mit anderen Spurenelementen scheint auch bei der Karies eine Rolle zu spielen ^{5,6}.

Fluor wirkt im Organismus in Form von Fluoridionen. Eine Ausnahme ist konzentrierte Fluorwasserstoffsäure, die durch die Haut wirken kann.

Für die Wasserfluoridierung sind vor allem die anorganischen Fluorverbindungen von Bedeutung. Diese anorganischen Fluoride können in lösliche, unlösliche und inaktive Verbindungen eingeteilt werden. Bei löslichen anorganischen Verbindungen wie Natriumfluorid (NaF), Natriumsilikonfluorid (Na_2SiF_6) oder Fluorwasserstoff (HF) werden in wässriger Lösung Fluoridionen abgespalten. Relativ unlösliche Verbindungen wie Kryolith (Na_3AlF_6) oder Calciumfluorid (CaF_2) gehen im Verhältnis zu ihrer Löslichkeit nur sehr langsam in Lösung. Inaktive anorganische Verbindungen wie Kaliumfluoroborat (KBF_4) oder Kaliumhexafluorophosphat (KPF_6) passieren den Organismus, ohne daß

Fluoridionen freigesetzt werden.

Verbindungen, die bei der Wasserfluoridierung benutzt werden, sind anorganisch und liefern Fluoridionen, die physiologisch und hygienisch von Bedeutung sind ⁴. Der Fluoridgehalt einer löslichen Fluorverbindung bestimmt die Toxizität. So liegt z.B. die unterschiedliche Wirkung von Natriumsilikonfluorid und Natriumfluorid im unterschiedlichen Fluorgehalt (NaF : 45, 24 %F; Na_2SiF_6 : 60, 54 %F) ¹⁰.

Organische Fluoridverbindungen sind Verbindungen, in denen Fluorid direkt an Kohlenstoffatome gebunden ist. Diese Verbindungen lassen sich toxikologisch in drei Gruppen ordnen:

a) Fluoracetat:

Dies ist die einzige Fluoridverbindung, die in der Natur (Pflanzen in Süd-Afrika) zu finden ist. Es wirkt durch Umwandlung des Fluoracetats in Fluorcitrat toxisch. Fluorcitrat hemmt das Enzym Aconitase im Trikarbonsäurezyklus innerhalb der Zelle ^{8,9}.

b) Fluorophosphatverbindungen:

Dies sind Verbindungen wie Diisopropylfluorophosphat (DFP) oder Diisopropyl-phosphoro-fluoridat (DPF), die als Kampfmittel verwendet werden. Die toxische Wirkung dieser organischen Phosphatverbindungen wird durch eine chemische Reaktion verursacht, wodurch die Esterasen und proteolytischen Enzyme vergiftet werden ¹³.

c) Fluorkohlenstoffverbindungen:

Dies sind organische Verbindungen, in denen das Fluoridatom das Wasserstoffatom ersetzt. Die meisten Verbindungen dieser Gruppe sind leicht toxisch und finden in der Industrie (z.B. als Dichloridfluormethan in Kühlapparaten) Verwendung ¹¹.

2) Fluoride im Zahnschmelz

Fluor wurde 1801 von MORICHINI im Zahnschmelz gefunden. MORICHINI und GAY LUSSAC versuchten, den Fluorgehalt in Knochen und Zahnschmelz quantitativ zu ermitteln. 1873 wies ERHARDT auf die Eigenschaft des Fluors hin, dem Schmelz der Zähne Härte und Ausdauer zu verleihen ^{1,27}.

Die toxische Wirkung von Fluor auf den Menschen wurde bekannt, als die Chemiker THENORD und DAVY bei dem Versuch, reines Fluor aus Fluorwasserstoff zu gewinnen, zufällig den Rauch einatmeten und schwer erkrankten. LOUYET und NICKLES starben bei einem ähnlichen Versuch ¹⁶. SCHULZ beobachtete 1889 bei akuten Fluorvergiftungen eine Lähmung des Nervensystems, die im Zentralnervensystem beginnt, die Nervenendplatten ergreift und auf die Nervenfasern übergeht ²⁹.

1891 stellten TAPPENHEIMER und BRANDL fest, daß das Fluor vorwiegend im Knochen wirkt. Sie fanden bei fluorvergifteten Tieren kristallinische Ablagerungen in den Havers'schen Kanälen ²⁹.

"Mottled enamel" wurde erst 1901 von EAGER beschrieben. Er nannte die Krankheit "Schwarze Zähne" (denti neri) bzw. "beschriebene Zähne" (denti scritti). In Neapel vermutete man, daß diese Krankheit in irgend einer Weise durch das Trinkwasser verursacht wurde ^{25,26}.

Der erste Hinweis, daß Trinkwasser die Ursache des gefleckten Schmelzes sei, stammt aus dem Jahre 1916 von BLACK ^{23,28}.

Er bezeichnete ihn als "Mottled Enamel" und beschrieb ihn in allen Einzelheiten 1915 und 1916 gemeinsam mit MC KAY ^{14,15}.

Beide Forscher nahmen an, daß die Störungen durch einen Bestandteil des Wassers verursacht wurden, den sie nicht nachweisen konnten ¹⁹.

1929 wies MC KAY erstmalig darauf hin, daß die Kariesfrequenz in endemischen Fluorgebieten vermindert ist ²⁴.

CHURCHHILL, Chefchemiker in einem Aluminiumwerk, stellte 1931 fest, daß in Gebieten mit Mottled enamel Fluor vermehrt im Wasser vorhanden ist. Er beobachtete dies in Bauxite, wo die Fluorkonzentration im Trinkwasser 14 ppm betrug ¹⁵. SMITH und VELU unterstützten 1931 die Vermutung, daß Fluor für Störungen bei der Entwicklung der Zähne verantwortlich sei ¹⁹, durch Tierversuche.

Die eigentliche chronische Fluorvergiftung (Fluorose) beim Menschen wurde zum ersten Male im Jahre 1932 von FLEMMING, MOLLER und GUDJONSON bei Arbeitern beschrieben, die in einer Kopenhagener Fabrik beschäftigt waren, in der das grönländische Mineral Kryolith (Na_3AlF_6) unter Staubentwicklung vermahlen wird ¹⁸.

1933 wurde einer der ersten umfangreichen Berichte über die physiologische und toxische Wirkung des Fluors von Frank J. MC CLURE geschrieben². Dr. Kaj ROHOLM, Kopenhagen, beschrieb 1937 in seiner Monographie "Fluorine Intoxication" die Wirkung der Fluorvergiftung bei einer Gruppe von Arbeitern, die lange Zeit Kontakt mit Kryolithstaub hatten²⁰. Dies ist die erste Beschreibung von Knochenveränderungen als Folge einer Fluorintoxikation.

Ein Fall von Osteosklerose, hervorgerufen durch hohen Fluorgehalt des Trinkwassers, wird erstmalig von LINSMAN und Mc MURRAY beschrieben: Es handelte sich um einen Zufallsbefund bei der Sektion eines 22-jährigen Mannes aus Texas, der bis zum 7. Lebensjahr Trinkwasser mit 12 mg/F/l und mit einer zweijährigen Unterbrechung bis zum 12. Lebensjahr Trinkwasser mit 5.7 bzw. 4.4 mg/F/l zu sich nahm. Die Erscheinungen waren besonders stark im Bereich des Beckens, der Wirbelsäule und der Rippen. Die Extremitäten zeigten geringere Veränderungen mit verstärkten Trabekel-Strukturen. Außerdem wurden ausgedehnte Schmelzveränderungen gefunden¹⁷.

In den Vereinigten Staaten wurde 1945 in Grand Rapids, Mich., erstmalig eine allgemeine Trinkwasserfluoridierung verwirklicht^{21,22}.

Die Entdeckungsgeschichte der karieshemmenden Fluorwirkung erstreckt sich über mehr als 50 Jahre. Das Ergebnis ist der Nachweis über den direkten Zusammenhang zwischen hohem Fluorgehalt des Trinkwassers, niedrigem Kariesbefall und Schmelzfleckenhäufigkeit.

3) Der toxische Wirkungsmechanismus der Fluoride

Der Wirkungsmechanismus von Fluoriden auf den Zahnschmelz kann histologisch und chemisch betrachtet werden.

Histologisch handelt es sich bei toxischen Wirkungen um eine Störung der Calcification infolge einer Schädigung der Adamantoblasten und Odontoblasten. Die Blastenzellen verlieren ihre Form und als weitere Folge ihre Funktion^{31,33}. Das Versagen der Ameloblasten und Odontoblasten führt zu Störungen der Zahnstruktur, wie sie für den gefleckten Schmelz typisch sind. Eine Sprödigkeit im Bereich der Hypoplasien ist charakteristisch. Bei Ratten ist auch oft eine Tendenz der Zähne zur Fraktur vorhanden^{36,37}.

Andere Erscheinungen im Sinne der Mineralisationsstörungen sind die verbreiterte Prädentinzone und die Auflockerung der Dentinstruktur mit einem ziemlich voluminösen Pulpakavum^{37,38,40}.

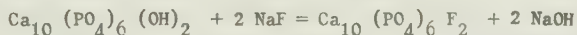
Der sich entwickelnde Schmelz ist offensichtlich das erste auf Fluoride reagierende Gewebe. Die Ameloblasten zeigen sogar schon nach einer Stunde und einer einzigen Injektion von 0.3 ml einer 2.5 %igen NaF-Lösung eine selektive Reaktion in Form abnormaler Kügelchen innerhalb ihres Cytoplasmas.³⁴ Dieser Reaktion folgt die Ausbildung deutlicher Ringe, die für die Störung der Mineralisation des Schmelzes und Dentins charakteristisch sind^{32,61}.

Es wurde angenommen, daß die Störung der Mineralisation die Folge einer Einlagerung von CaF_2 in die Gewebe anstelle der Apatite und vielleicht auch einer Störung des enzymatischen Phosphatase-Systems sei⁴¹.

Chemisch ist eine Vermehrung des Fluorgehalts in verschiedenen Organen des Körpers, hauptsächlich in den Knochen und Zähnen, festzustellen^{32,35}.

Die Wirkung von Fluorid auf den Zahnschmelz ist zum Teil von der Konzentration der Fluoridionen abhängig. Fluorid wirkt bei niedrigen Fluoridkonzentrationen (1 mg/l), z.B. bei der Wasserfluoridierung, durch eine Reaktion mit Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Die Reduktion von Hydroxylapatit durch Substitution von OH-Ionen durch F-Ionen ist durch ein Ionenaustauschgleichgewicht gekennzeichnet^{61,50,51}.



Nach CIMASONI tritt diese Reaktion nicht nur an der Oberfläche der Kristalle auf, und sie ist nicht ohne weiteres reversibel.

Die Reaktion hängt vom pH-Wert des wässrigen Milieus ab. Eine Reaktion findet dort im Organismus statt, wo die Mineralbestandteile in Kontakt mit Fluoridionen kommen können. Im alkalischen Milieu wird die Reaktion mit Fluoridionen fast ganz verhindert, bei saurem pH wird die Reaktion angeregt. Während der Bildung der Hydroxylapatite wird die Fluorakkumulation besonders ausgeprägt.

Wenn höhere Fluoridkonzentrationen (2 % NaF) an der Zahnoberfläche vorhanden sind, (bei der lokalen Touchierung) wird oberflächlich Calciumfluorid

gebildet, während Natriumphosphat und Natriumhydroxyd frei wird. Die Reaktion ist durch ein heterogenes Gleichgewicht gekennzeichnet. Durch die konzentriertere Fluorsalzlösung mit den von Hydroxylapatit herrührenden Ca-Ionen, wird das Löslichkeitsprodukt des Calciumfluorids überschritten:



Das Calciumfluorid bedeckt den Schmelz mit einer schützenden, unlöslichen Schicht, die sich zu der Fluoridionenkonzentration und zu dem anfänglichen pH-Wert der Lösung proportional verhält. Das Reaktionsgleichgewicht für die Bildung von Calciumfluorid ist bei niedrigen pH-Werten günstig ^{61,55,43}.

Es wurde weiter festgestellt, daß fluorhaltiger Schmelz in Säure vermindert löslich ist und deshalb kariogenen Noxen besseren Widerstand entgegenzusetzen kann ^{39,50}.

Der Wirkungsmechanismus des Fluors als karieshemmende Substanz findet man nicht nur am Zahnschmelz, sondern auch im Speichel: durch die Wirkung des Fluors auf die Mikroorganismen und in den Plaques durch hemmende Wirkung auf die Säurebildung. Der Kohlenhydratabbau wird im Speichel durch niedrige Fluorkonzentrationen beschleunigt ^{42,43,49,53,54}.

Weiterhin wurde festgestellt, daß die Zähne von Personen, die Trinkwasser mit einer Fluorkonzentration zwischen 0 und 0.3 ppm aufgenommen hatten, durchschnittlich 0.01 % Fluor im Schmelz und 0.024 % Fluor im Dentin enthielten. Dabei war die Konzentration an der Oberfläche des Schmelzes am größten; sie nahm zur Schmelz-Dentingrenze hin ab.

Bei optimalen Fluorkonzentrationen (1.0 ppm im Trinkwasser) betrug die Fluorkonzentration im Schmelz 0.013 %, im Dentin 0.039 %. Konzentrationen bis 0.106 % im Schmelz und 0.214 % im Dentin fand man, wenn das Trinkwasser eine Fluorkonzentration bis 7.6 ppm hatte ⁵⁷. Versuche von YOON et al. ergaben ähnliche Befunde: Eine Untersuchung an 11 Leichen ergab beim Pulpa-Dentin 2.711 ppm, bei den oberflächlichen Schmelzschichten 584 ppm und bei den tieferen Schmelzschichten 62 ppm Fluorid ⁵⁸. Durch Austauschreaktionen reichert sich Fluorid also in den oberflächlichen Schichten des

Schmelzes an. Ein durchschnittlicher Fluorgehalt von etwa 1 000 ppm in den äußeren 30 Mikron des Schmelzes wird heute als für die Kariesprophylaxe notwendig angesehen ^{44,45,46,47,48,52,56}. (vgl. Tabelle 1)

Die Fluorkonzentrationen in den Hartsubstanzen wachsen schließlich mit zunehmendem Alter ⁵⁹. Nachdem ein Maximum erreicht ist, nimmt die Fluorkonzentration der Zähne wieder ab ⁶⁰.

Tab. 1: Die Fluorkonzentration im menschlichen Organismus bei
verschieden hoher Zufuhr von Fluorid

		Fluoridzufuhr			
Körperflüssig- keiten und Ge- webe		subkario- statisch 0.5 mg F/Tag	kariostatisch - 1.5 mg F/Tag	höhere Zufuhr 2 bis 8 mg F/Tag	massive Zu- fuhr > 8 mg F/Tag
Serum	F				
Milch	F	0.1 ppm	0.1 ppm	< 0.3 ppm	< 2.0 ppm
Speichel	F				
Schweiß	F				
Harn	F	0.3 ppm	1.0 ppm	2.0-8.0 ppm	≈ tägl. Aufnahme in mg F
Muskel	F				
Organe	F	0.3-2.0 ppm	0.3-2.0 ppm	0.3-2.0 ppm	
Schmelz	T	80 ppm	140 ppm	200-700 ppm	
Dentin	T	200 ppm	400 ppm	500-1200 ppm	
Knochen	T	400 ppm	1500 ppm	2500-6000 ppm	> 6000 ppm

F = Frischgewicht

T = Trockengewicht

(Nach Büttner, W. ³⁸, Fluorstoffwechsel, Dtsch. zahnärztl. Z., 23,
126 (1968))

III: Akute Fluorvergiftungen

DEAN et al. beobachteten bei weißen Ratten die Wirkung des Natriumfluorids auf die Zähne. 25 ppm Natriumfluorid im Trinkwasser der Ratten verursachten ganz kleine, transversal verlaufende, braune Streifen. Nach Steigerung der Konzentration des Natriumfluorids auf 50, 75 und 100 ppm, wurden die Streifen entsprechend stärker. Bei 150 ppm verloren die braunen Streifen ihre Regelmässigkeit und wirkten wie braune Flecken. Bei einer Zufuhr von 300 ppm erhielten die Zähne ein milchiges Aussehen und frakturierten relativ leicht. Bei 500 ppm sterben einige Tiere, und bei den überlebenden sind die Zähne kalkig und spröde ¹⁴. Trinkwasser mit 500 ppm Natriumfluorid war für junge Albinoratten sehr toxisch und verursachte Zähne, die kalkig, weiß und spröde waren. Die überlebenden Ratten zeigten Symptome einer akuten toxischen Wirkung ¹⁷. Die letalen Natriumfluorid-Dosen betrugen für nicht-anaesthesierte Hunde $36 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$ (5.4 mg Fluoridion pro min.).

Die Hauptwirkung des Fluors war eine progressive Unterdrückung des Blutdrucks, der Herzschlaggeschwindigkeit und des Zentralnervensystems mit Erbrechen und Stuhlentleerung. Das Krankheitsbild trat schon bei 20 mg/kg auf.

Bei 30.6 mg/kg beobachtete man eine Unterdrückung der Atmungsgeschwindigkeit und eine Umwandlung der Funktion des Atrioventrikularknotens in eine ventrikuläre Fibrillation. Auch eine geringe Senkung des Serum-Kalziums war vorhanden. Der Tod war meistens die Folge eines Respirationsversagens oder eines kardiovaskulären Kollaps. Bei Hunden betrug die LD_{50} bei intravenöser Fluorzufuhr 20 mg/kg, bei Ratten war die LD_{50} bei intravenöser Fluorzufuhr $23.0 \pm 0.9 \text{ mg/kg}$ und bei oraler Fluorzufuhr $46.0 \pm 1.6 \text{ mg/kg}$. Als pathologische Befunde fanden sich bei den verendeten Tieren Hyperaemie und eine akute Fokalhäorrhagie ¹⁶. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen EMERSON und SOLLMAN ¹⁹.

Obwohl die genaue letale Dosis bei Tieren schwer festzustellen ist, gab ROHOLM die Dosis minima letalis für Ratten, Hunde und Kaninchen bei enteraler Zufuhr mit 23 bis 90 mg Fluorid pro kg Körpergewicht an; bei parentera-

ler Zufuhr betrug sie 13 bis 46 mg Fluorid pro kg Körpergewicht ²⁵.

MARTHALER stellte in seinem Bericht über die Toxizität von Natriumfluorid und Aminfluorid nach Zufuhr über Schlundsonden fest, daß die LD₅₀ für Ratten bei 72 mg/kg Körpergewicht lag ⁶.

Fluor ist ein sehr toxisches Protoplasmagift, das 15 mal stärker als Arsen ist; es kann in einer subletalen Dosis von 0.25 - 0.45 g beim Menschen folgende Symptome verursachen: Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall, Stupor und Abgeschlagenheit. Bei der Aufnahme von 4 g als letaler Dosis sind folgende Symptome zu erwarten: Muskellähmung, Tremor, Konvulsionen, Kollaps, Dyspnoe, respiratorische und Herzlähmung und schließlich der Tod ^{10, 19}.

GOOSE und HARTLES gaben 2.5 - 5 g Natriumfluorid als lebensgefährliche Dosis an ⁷. GOODMAN und GILAMAN bezeichneten 5 g als lebensgefährlich und 8 - 10 g ohne ärztliche Hilfe als letal ¹⁹. (vgl.Tab. 2)

ROHOLM beschrieb, daß 4 g NaF die kleinste Menge ist, die den Tod eines Mannes verursachen kann. Er fand, daß die meisten letalen Fälle nach viel höherer Fluoridzufuhr eintraten und daß oft eine Dosis bis zu 10 g NaF (65 mg Fluorid pro kg) nicht tödlich war ^{3, 25}.

Tab. 2: Die minimale Fluoriddosis, die bei Tieren verschieden-
artige Wirkungen hervorruft

Wirkung	Dosis	Spezies
Wachstumshemmung	20 mg/kg/Tag	Ratte
Wachstumshemmung	313 ppm	Ratte
Wachstumshemmung	2-3 mg/kg/Tag	Kuh
Reduktion des Geburtsgewichts	190 ppm	Ratte
Verminderung des Milchertrags	2-3 mg/kg/Tag	Kuh
Überleben nach Entwöhnung	226 ppm	Ratte
Verminderte Calcium-Retention	623 ppm	Ratte
Unveränderte Calcium-Balance	CaF_2 4-6 mg/kg/Tag	Schwein
Kalkige Schneidezähne	14 ppm (Zusatz)	Ratte
Gestreifte Schneidezähne	4 ppm (im Wasser)	Ratte
Gefleckter Schmelz	1 ppm (im Wasser)	Mensch

(Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C. ³⁰, The Toxicity of Fluorides in
Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 449 (1950))

Nach SOGNAES ist für einen erwachsenen Menschen eine Dosis von 5 bis 10 g Fluorid lebensgefährlich. Eine auf einmal eingenommene Dosis von 250 mg Fluorid führt zu Übelkeit und Erbrechen ¹³.

THIENES und HALEY fanden 0.016 g Natriumfluorid als ausreichend, um Übelkeit zu verursachen. Die vierfache Menge könnte Erbrechen verursachen und 4 g könnten den Tod verursachen. Die Fluormenge in einer Verbindung, die Löslichkeit der Verbindung und der Zustand des Individuums sind dabei wichtige Faktoren ¹⁸.

COX und HODGE wiesen daraufhin, daß die lebensgefährliche Dosis für einen erwachsenen Menschen um 50 mg pro kg Körpergewicht liegt ⁸.

HENSCHLER berichtete von massiven täglichen Fluordosen (in Form von NaF), die zur Behandlung von Osteoporosepatienten verabreicht wurden. Die Behandlung verursachte keine krankhaften Schäden. Bei der Behandlung des Morbus Paget hat man bis zu 400 mg NaF/Tag über Monate hinaus gegeben. Bei einer Osteoporosebehandlung mit bis zu 350 mg NaF/Tag während 6 Monaten, kam es bei einigen Fällen nur zu einer vorübergehenden Versteifung der Gelenke ³².

BLACK et al. fanden nach Darreichung von 320 mg NaF während 6 Monaten keine Symptome einer akuten Fluorvergiftung ³³. Dagegen berichtet GREENWOOD über den Tod von Erwachsenen, der durch 0.2 bis 0.7 g NaSiF_6 verursacht worden sein soll ³¹. (vgl. Tab. 3)

Tab.3: Beispiele über die Beziehung verschiedener Fluoriddosen
zur letalen Dosis beim Menschen

Wahrscheinliche Dosis	Wirkung	Verbindung
100 mg oder mehr	voraussichtlicher Tod	Natriumfluorid bzw. Fluosilikat
0.2- 0.6 g	71 Fälle mit Wiedergesundung	Natriumfluorid
0.7 - 1.0 g	lebensgefährlich	Natriumfluosilikat
1 g oder mehr	60 gefährliche Fälle	Fluorid und Fluosilikat
5 g	lebensgefährlich	Fluorid oder Fluosilikat
5 - 9 g	Wiedergesundung	Natriumfluorid
5 - 10 g	47 Fälle von 263 lebensgefährlich	Natriumfluorid
95 % Paste in Wasser 50 - 80 g	Wiedergesundung	Natriumfluorid

(Nach Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C. ²⁹: The Toxicity of Fluorides
in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 442 (1950)).

MARKIEWICZ et al. berichteten über vier Todesfälle, die durch toxische Fluordosen verursacht worden waren. Die Autopsie bewies deutlich kongestive Veränderungen an allen inneren Organen, Hyperaemie des Magens und der duodenalen **Mucosa**, Hämorrhagien und Nekrosen im Magen ²⁷.

LIDBECK, HILL und BEEMAN gaben 2.5 - 5.0 g Natriumfluorid als eine lebensgefährliche Dosis an. Sie berichteten über einen Zwischenfall in einem Krankenhaus im Bundesstaat Oregon. 17 lb Natriumfluorid wurden mit 10 gal. Eiern in der Krankenhausküche zu Rührei vermischt und später an 263 **Patienten** ausgeteilt. Symptome, die sich rasch gezeigt haben, waren: salziger oder seifiger Geschmack und Gefühllosigkeit im Mund, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchkrämpfe.

Von den 263 Patienten sind 47 gestorben, der Tod trat in fast allen Fällen innerhalb von 2 - 4 Stunden ein ^{10,34}. (vgl. Tabelle 4)

Tab. 4: Natriumfluoridvergiftung in einem Krankenhaus in dem Bundesstaat Oregon.

Rotaugenpulver = 90 % NaF

Das zubereitete Rührei enthielt 3.2 - 13 % NaF

Zeit bis zum Tod	NaF in Organen
15 Min.	17.2 g (Mageninhalt)
1 Std.	3.7 g (Mageninhalt)
4 Std.	Magen leer, Leber - 0.85 g Niere - 0.21 g
18 Std.	0.18 g (Mageninhalt)

(Nach Lidbeck, William L., Hill, Irvin, B., and Beeman, Joseph A. ³⁴, Sodium Fluoride Poisoning, J. Amer. Med. Ass., 121, 826 - 827 (1943))

Personen, die innerhalb von 2 bis 4 Stunden an einer akuten Fluorvergiftung verstarben, hatten trotz der relativ kurzen Zeit hohe Fluorkonzentrationen im Gewebe. GONZALES et al. beschreiben, daß in den Nieren der Verstorbenen 5 - 12 ppm Fluorid vorhanden war²².

PRIBILLA berichtete über vier Fälle einer akuten Intoxikation mit Siliziumfluorwasserstoffsäure. Er wies daraufhin, daß der toxische Effekt besonders in den Organen, die reich an Glycogen sind, durch Enzymhemmung auftrat. Nach PRIBILLA schien der Effekt des Fluors auf Kalzium nicht so wichtig zu sein. Der Tod wurde durch die Wirkung des Giftes auf die Herzmuskulatur mit nachfolgendem Herzversagen verursacht. Begleitsymptome waren sehr starke Bauchschmerzen mit gespannter Bauchdecke. Obwohl die Personen bei Bewußtsein blieben, konnten sie nicht mehr laufen. Starkes Erbrechen und Diarrhoe trat bald nach der Einnahme des Giftes auf. Auch Cyanose und Tachykardie waren typische Symptome.

PRIBILLA gab den Fluorgehalt verschiedener Organe der Leichen mit der folgenden Tabelle 5 bekannt²⁶.

Tab. 5: Fluorgehalt in mg %

Alter	42	28	37	67
Geschlecht	W	M	M	M
Verbindung/ Dosis	37.6 % F 0.161 = 60 g MgSiF ₆ 41 g F	Olafirn (Zn-Al-Mg-Pb- Fluosilikat)	Mg-Fluosili- kate 3 % Zn F-Menge	Fluosili- kat H ₂ SiF ₆ 13 %
Zeit bis zum Tod	2 Std.	2 Std.	3 Std.	15 min.
Serum-Ca (mg %)	13.3	6.6	-	-
Magen	-	118.15	1.25	+
Auswurf	-	-	800.0	-
Dünndarm	13.43	28.25	1.89	+
Leber	-	2.39	0.76	-
Gehirn	-	0.27	0.18	-
Muskeln	4.97	1.5	0.44	-
Blut	-	-	0.46	-
Nieren	-	2.7 Urin 1.1	0.85	-
Kot	-	-	13.0	-

(Nach Pribilla, O ²⁶, Four Cases of Acute Silicofluoride Intoxication, Clinical and Pathological Findings, Official Journal of International Society for Fluoride Research, 1, 106. (1968))

Das Fluoridion übt als Enzym-Gift auf die im Nervengewebe enthaltene Cholinesterase einen depressiven Einfluß aus ¹⁸. Fluorid hemmt die Enolase und damit die Umwandlung der Glyzerinsäure zu Brenztraubensäure ²⁰. Fluorid vermindert die Gewebeatmung und reduziert den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion in den Muskeln ¹⁹.

Eine Senkung des Blutdrucks, Respirationsversagen, allgemeine Lähmung und Tod sind beim Menschen die Folge einer toxischen Fluordosierung ²⁴.

Die Affinität des Fluoridions für Kalzium führt zu einer Senkung des Kalziumgehaltes des Serums ^{1,2}. Diese Senkung des Kalziumgehaltes kann zum Tod führen ³¹. Es ist aber noch fraglich, ob eine Senkung des Kalziumgehaltes des Körpers der entscheidende Faktor bei akuter Intoxikation ist ²⁶.

SIDDIQUI fand bei sechs Fällen Skelett-Fluorose, daß eine erhebliche Kalziumretention vorhanden war. Die Untersuchung war bei einer Fluoraufnahme von 800 mg/Tag durchgeführt worden.

Teile der Ergebnisse seiner Untersuchung sind in der folgenden Tabelle 6 wiedergegeben ²⁸.

Tab. 6: Calciumbilanz bei sechs Personen mit Skelett-Fluorose
bei einer Fluoraufnahme von 800 mg/Tag

Person	Periode	Urin- Calcium (mg/Tag)	Faekalien- Calcium (mg/Tag)	Gesamt- Ausscheidung (mg/Tag)	Retention (mg/Tag)
C.H.R.	1	42	480	522	278
	2	59	329	388	412
V.R.	1	60	270	330	470
	2	54	390	444	356
C.H.L.	1	185	248	433	367
	2	189	250	439	361
C.H.N.	1	61	378	439	361
	2	81	418	499	301
C.H.M.	1	108	184	292	508
	2	107	181	288	512
K.L.	1	19	298	317	483
	2	25	324	349	451
Mittelwert		83	312	395	405

(Nach Siddiqui, A.H. ²⁸, Skeletal Fluorosis in Nalgonda District, A.P., India, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 82 (1968).

Zusammenfassung

Die meisten Beobachtungen einer akuten Fluorvergiftung machte man bei Tieren. Die LD_{50} ist bei Tieren sehr unterschiedlich.

ROHOLM beschrieb in seinem wichtigen Bericht die Dosis minima letalis für Ratten, Hunde und Kaninchen mit 23 ± 0.9 mg F pro kg Körpergewicht. LEONE et al. gaben in einer umfangreichen Arbeit die LD_{50} für Hunde mit 36 ± 0.5 NaF mg/kg und für Ratten mit 46.0 ± 1.6 mg/kg an. MARTHALER dagegen gab die LD_{50} für Ratten mit 72 mg NaF/kg Körpergewicht an. SEBRELL et al. und DEAN et al. nannten 500 ppm NaF als eine sehr toxische Dosis, die bei einigen Ratten zum Tode führte.

Beim Menschen scheint die Fluortoleranzgrenze relativ breit zu sein. Hierfür gibt es eine ganze Reihe von Beispielen. Den Tod hat man schon bei 2.5 g NaF und 0.2 bis 0.7 g $NaSiF_6$ beobachtet.

Folgende Hauptsymptome einer akuten Fluorvergiftung bei Menschen werden beschrieben:

1. Salziger oder seifiger Geschmack, Vermehrung des Speichels, Übelkeit, brennender oder krampfartiger Bauchschmerz, Erbrechen, Diarrhoe (kann blutig sein), Dehydration und Durst.
2. Muskellähmung, Tremor, epileptiforme Konvulsionen.
3. Der schwere Schock zeichnet sich aus durch Blässe, Abgeschlagenheit, schwacher Puls (manchmal unregelmäßig), schwacher Herzton, feuchte kalte Haut, Zyanose, erweiterte Pupillen, fast immer tritt der Tod ein ²¹.

IV: Chronische Fluorvergiftungen bei Tieren

Fälle von Fluorschädigungen bei Tieren, die zumeist in der Nähe von Aluminiumfabriken oder Chemiewerken gehalten oder mit in deren Rauchgebieten geerntetem Heu gefüttert wurden, sind wiederholt beschrieben worden ^{1,5,8,10}. Bei Schafen und Rindern, seltener bei Schweinen und Pferden, bei Ziegen und beim Wild, sind chronische Fluorvergiftungen zu beobachten. Das Rind scheint für die chronische Form der Fluorvergiftung besonders empfindlich zu sein. Ein Grund dafür ist, daß das von der Kuh oder vom Rind aufgenommene Futter längere Zeit im Wiederkäuermagen verbleibt, wodurch möglicherweise die Gelegenheit zur Resorption schwerlöslicher Fluorverbindungen besser als bei anderen Säugetieren ist ^{5,8}.

Die Diagnose chronischer Intoxikation bei Tieren kann man am besten beim Zusammentreffen des charakteristischen Zahnbefundes und der Knochenveränderungen stellen. Zur Frühdiagnose bietet die Harnanalyse eine Möglichkeit.

SCHMID beschrieb die pathognomonischen Symptome der chronischen Fluorose bei 2 - 5 Jahre alten Rindern und Kühen. Die Aufnahme der toxischen Mengen Natriumfluorid erfolgt bei Weiden auf bestäubten Wiesen in der Nähe einer Aluminiumfabrik. Die Konzentration des Fluorids betrug in 1300 m Entfernung 18.3 mg % und in 3500 m Entfernung vom Werk 4.3 mg %. Schmelzdefekte, die eine mattkreidig bis graue oder braune, oftmals auch schwarze Verfärbung besitzen, sind immer mit einer matten bis rauen Beschaffenheit der Schmelzoberfläche verbunden. Auch ist eine Kälteempfindlichkeit der Schneidezähne vorhanden. An den Seitenzähnen ist eine vermehrte Abnutzung der oberen Molaren oder der ersten unteren Praemolaren zu beobachten ¹.

Sehr häufige Krankheitssymptome bei Rindern und Kühen waren Lahmheit an einer oder mehreren Gliedmassen, allgemeine Steifheit der Glieder, ohne äußerlich auffällige Veränderungen an den Gliedmassenknochen und den Gelenken. Mikroskopisch zu beobachten waren Veränderungen der Knochen: Osteophyten bis zu Walnußgröße, sowie lokal begrenzte Verbreiterung ein-

zelner Rippen. In selteneren Fällen gab es auch kleine Exostosen. Bei einer Reihe von Tieren sah man schmerzlose bis faustgroße Vorwölbungen in der Gegend von Rippen und Rippenknorpelverbindungen ³.

Diese Krankheitsbilder werden von den meisten Forschern übereinstimmend beschrieben ^{5,8}.

HOFFMANN-AXTHELM zeigte an Beispielen von einigen Bauernhöfen in Dohna, wo ein Fluorwerk vorhanden ist, wie stark Haustiere auf chronische Fluorzufuhr reagieren können. Fluorreich war das Winterfutter (Heu und Rüben), das auf mit den Abgasen des Fluorwerkes bestäubten Wiesen geerntet wurde. Bei allen Tieren, die am Orte geboren oder als Kälber eingeführt worden waren, traten die typischen Verfärbungen an den Zähnen auf.

Der Milchertrag geht bei den befallenen Kühen zurück (60 %), das Fell wird struppig, die Tiere magern ab, die Euter verkümmern, ihre Beine verkrümmen und verdicken sich, sie brechen schließlich zusammen und müssen zum Schlachthof gebracht werden. Ähnliche Erscheinungen konnten auch bei am Ort geborenen Schafen beobachtet werden ⁵.

Bei einem Teil der beobachteten Schadensfälle vermutete man das Zusammenwirken von subtoxischen Fluormengen und bodenbedingten Mineralmangelfaktoren im Futter ².

ALLEN injizierte 34 jungen Hunden drei Tage nach der Geburt 2 % Natriumfluorid in Dosen von 10 mg/kg bis zu 50 mg/kg intraperitoneal. Jede Injektion verursachte in der sich entwickelnden Schmelzmatrix einen schmalen hypermineralisierten und chromophoben Retzius-Streifen mit regelmäßig wiederkehrenden Variationen in der Struktur der Schmelzprismen.

Die Striae konnten bereits 24 Stunden nach der Injektion beobachtet werden. Mit der Mineralisation der gesamten Matrix wurden die Unterschiede zwischen den hypo- und hypermineralisierten Striae und dem normalen Schmelz langsam ausgeglichen. Die Ergebnisse deuten daraufhin, daß Natriumfluorid während der frühen Entwicklungsstadien der Zähne die Geschwindigkeit der Mineralisation im Schmelz beeinflußt. Lokale Faktoren, die eng mit der Entwicklung der organischen Matrix zusammenhängen, dürften dabei beteiligt sein ⁴.

In seiner Untersuchung über den Effekt des Fluors auf Schweinezähne, entdeckte ROHOLM einen hypoplastischen Defekt bei Mineralisation des Schmelzes und Dentins. Diese Verkalkungsdefekte fanden sich nur bei Zähnen, die sich während der Fluorzufuhr entwickelt hatten. Die Zähne, die vor der Fluorzufuhr mineralisiert wurden, blieben unverändert¹⁵.

Bei Ratten wie bei anderen Tieren ist vor allem die Zahnveränderung pathognomonisch. Ab 25 ppm NaF können Streifungen an den Zähnen erscheinen^{6,8,9}. Die nächsten Erscheinungen treten am Knochensystem auf. Überschüssiges Fluor wird im Skelett deponiert. Diese Fluorspeicherung führt zu sklerotischem Knochengewebe. Ablauf und Wirkung der toxischen Fluorwirkung wird zum Teil vom Alter des Tieres und von der Menge der aufgenommenen Fluorverbindung beeinflusst^{1,5,8,10}.

Nach LAWRENZ et al. speichern Ratten bei Zufuhr von Kryolith oder CaF_2 fast 96 % der vom Körper zurückgehaltenen Fluormengen im Skelett, die restlichen 4 % in ungefähr gleichen Mengen in den Zähnen und in den Weichgeweben⁷.

Mc CLURE berichtete, daß bei wachsenden Ratten nach Fluordarreichungen von 22.6 ppm, 45.2 ppm, 90.4 ppm und 180 ppm 30 - 40 % des Fluors zurückgehalten wurde⁶.

Bei Ratten fand ROHOLM eine gefährdende Wirkung des Fluors auf die Zahnbildung mit diffusen, kalkigen, weissen Schmelzflecken in unregelmässigen Flächen¹⁶.

Nach ZIPKIN und Mc CLURE reicherten Ratten Fluorid während des Wachstums ziemlich schnell an; sie erreichten aber eine relativ konstante Konzentration im Skelett, sobald sie zur Reife kamen. Diese Konzentration blieb konstant, solange die Fluorzunahme stabil blieb¹³.

Mc CANN und BULLOCK zeigten in ihren Versuchen, daß der Kalziumgehalt in den Körpern von Ratten, die eine Fluorzufuhr im Trinkwasser von 100 ppm bekamen, nicht größer geworden ist. Sie berichteten weiter von der Tendenz, bei einer Fluorzunahme die Magnesium-Konzentration im Gewebe zu steigern¹².

COSTLICH et al. wiesen daraufhin, daß eine Natriumfluorid- oder Monofluorphosphatzufuhr von 40 ppm die Resorption des Limbus alveolaris bei männlichen Hamstern vermindere ¹⁴.

LAWRENZ, MITCHELL und RUTH berichteten, daß 95 % des vorhandenen Fluors im Skelett der Tiere zu finden sind ¹¹. Mit zunehmendem Alter ist eine Erhöhung der Fluorkonzentration zu erwarten ¹⁷.

V: Chronische Fluorvergiftungen bei Menschen

V,1 Mottled Enamel

Der erste physiologische Effekt einer regelmässigen Fluoraufnahme mit dem Trinkwasser ist die Hemmung der Entwicklungsgeschwindigkeit der Zahnkaries^{18,19}. Der erste toxische Effekt - verursacht durch allgemeine Anwendung des Fluors - ist gefleckter Schmelz (chronische endemische Fluorose).

Schwere Fluorhypoplasien, die man klinisch beobachten kann, findet man erst, wenn die Trinkwasserkonzentration um 5 ppm liegt²³.

Die optimale Fluordosierung für die Wasserfluoridierung ist die Konzentration, die nicht mehr als 10 % Fluorose verursacht.

Der 10 %ige Fluoroseindex repräsentiert die mildeste Form der Fluorose, die praktisch keine ästhetischen Nachteile hat und fast immer unerkennbar ist. Diesem 10 %igen Fluoroseindex entspricht eine Konzentration zwischen 0.5 und 1.5 ppm²⁰. Die Optimale Fluorkonzentration im Trinkwasser liegt im Hinblick auf die kariesprophylaktische Wirksamkeit im Schmelz zwischen 0.15 und 2.6 ppm. (vgl. Tabelle 7)

Die Verminderung der Säurelöslichkeit des Schmelzes verhält sich dabei direkt proportional zur Dentalfluorose. Zähne mit geflecktem Schmelz sind weniger hart als Zähne ohne diese Erscheinung.

Als Beispiel: In Gebieten mit 5 ppm F-Konzentration im Trinkwasser ist der Zahnschmelz weicher als in Gebieten mit Fluorkonzentrationen zwischen 0.15 und 2.6 ppm²¹.

Tab. 7: Wirkung des Fluortrinkwassers

Fluorkonzentration	% der Bevölkerung mit geflecktem Schmelz	Dentalfluorose
1 ppm	10 %	mildeste Form
1.7 - 1.8 ppm	40 - 50 %	sehr gering u. gering
2.5 ppm	75 - 80 %	20 - 25 % in mittlerer oder schwerster Form
4 ppm	90 %	35 % der Kinder mittel oder schwerst
6 ppm	100 %	

(Nach H. Trendley Dean ¹: Chronic Endemic Dental Fluorosis Mottled Enamel, J. Amer. med. Ass., 107, 1269 - 1272 (1936))

Schmelzhypoplasien findet man normalerweise, wenn das aufgenommene Trinkwasser mehr als 2 ppm Fluorid enthält.

Gefleckter Schmelz ist nicht möglich bei voll entwickelten Zähnen, die erst nach Beendigung des Wachstums mit toxischen Mengen von Fluor in Kontakt kommen⁸.

Dehalb reicht, wie Mc CLURE und andere Autoren angeben, der Zeitraum, in dem toxische Dosen von Fluorid gefleckten Schmelz verursachen können, von der Geburt bis zum achten Lebensjahr^{2,3,4,5,6,7}.

Jedoch hat man Hinweise dafür, daß eine Fluorkonzentration von über 6 mg/l Veränderungen in schon voll ausgebildeten Zähnen hervorrufen kann. Es gibt auch Schmelzflecken, welche nichts mit Fluorschädigungen zu tun haben. Diese trifft man unter anderen Arten von Schmelzhypoplasien in verhältnismässig geringem Prozentsatz (2.7 %) an³⁶.

ERICSSON berichtete über eine Ortschaft in Schweden mit einem Fluoridgehalt des Wassers zwischen 7 und 10 ppm, in der nahezu keine Schmelzflecken zu beobachten sind³⁵.

PINET und PINET untersuchten den Effekt des Fluors im Trinkwasser auf die Gesundheit von 3 000 Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren. Die Kinder wohnten im östlichen Teil der Sahara, wo die Fluorkonzentration bei 1.5 - 4 mg/l lag. 25 % der Kinder hatten bei einer Fluorkonzentration im Trinkwasser von 0.5 ppm Dentalfluorose. Dort, wo die Fluorkonzentration im Trinkwasser 1.0 ppm betrug, hatten 100 % der Kinder Dentalfluorose. "Brown stain mottled enamel" (bräunlich gefleckter Schmelz) wurde oft beobachtet. Gingivitis fand sich vermehrt bei einer Fluorkonzentration über 2.5 ppm. Milchzähne waren unbeeinflusst. Die Zeichen der Dentalfluorose hat man hauptsächlich im Oberkiefer gefunden. Eine Untersuchung von 29 Zähnen bezüglich ihres Fluorgehaltes hatte folgendes Ergebnis³⁴:

1. Der Fluorgehalt der Milchzähne nahm allmählich zu, obwohl das Aussehen gleich blieb.
2. Der Fluorgehalt der bleibenden Zähne nahm langsam mit dem Alter und steigender Fluorkonzentration zu.

HOFFMANN-AXTHELM fand im sächsischen Kurort Bergießhübel bei 293 einheimischen und zugezogenen Kindern der Grundschule, daß 57.1 % von Dentalfluorose befallen waren. Das Trinkwasser enthält dort 1.0 - 2.2 mg F/l.

Die Befunde ließen sich wie folgt differenzieren:

leichte Sprenkelung	25.7 %
großflächige Weißfärbung	19.6 %
Braunfärbung	11.8 %

Die dazugehörige Kariesstatistik bezieht sich auf 265 Kinder, von denen 50.1 % ein kariesfreies Gebiß zeigten.

In einer anderen Gruppe von 276 Schulkindern waren 50.4 % von Dentalfluorose befallen ¹⁶.

Das Ergebnis dieses Berichtes von HOFFMANN - AXTHELM war, daß bei gleichbleibendem F-Gehalt des Trinkwassers eine allmähliche Zunahme der Karies und eine Abnahme der Dentalfluorose zu beobachten war. Der Grund waren wahrscheinlich die sich verbessernden Lebensverhältnisse.

DULCE gab als Ursache von Fluorose mit Matrixschäden an Knochen und Zähnen einen F-Überschuß in der Ernährung (mehr als 2 mg F/l) an ⁹.

ARNOLD, Mc CLURE und WHITE haben festgestellt, daß die Zufütterung von täglich 2 mg Natriumfluorid bei 1/5 der von ihnen untersuchten 2 - 3 jährigen Kinder zu einer Dentalfluorose führte ¹⁰.

NEWBRUN und BRUDEVOLD stellten "Mottling" des Zahnschmelzes und gehäufte Osteoporose fest, wenn das Trinkwasser 3 mg oder mehr Fluorid enthielt ¹¹.

ARNOLD gab die Sicherheitsgrenze der Trinkwasserfluoridierung mit 1.5 ppm an. Dies sei der optimale Fluorgehalt, der bei einem Minimum an Veränderungen der Zähne ein Maximum an Schutz gegen Karies gibt ¹⁷.

JOLLY untersuchte über 46 000 Kinder im Alter zwischen 5 und 17 Jahren in 358 Dörfern in Punjab/Indien. Das Ergebnis zeigte, daß mehrere Faktoren als nur der Fluorgehalt des Trinkwassers eine Rolle bei der Fluorose gespielt haben ³³ (vgl. Tabelle 8).

Nach einer 5jährigen Untersuchung an mehr als 9 000 Kindern zwischen 12 und

14 Jahren in 100 verschiedenen Gemeinden gaben RICHARDS et al. die folgenden Ergebnisse für die optimale Fluorkonzentration an ²².

Bei Durchschnittstemperaturen von

bis 65° F (≈18° C)	1.1 bis 1.3 ppm
66° - 79° F (≈19° - 26° C)	0.8 bis 1 ppm
80° F oder mehr (≈27° C)	0.5 bis 0.7 ppm

Tab.: 8 Dentalfluorose in zehn Dörfern

Dorf	Fluor-Kon- zentration (ppm)	Dentalfluorose bei Kindern	Dentalfluorose bei Erwachsenen
Charachaon	1.4	22.6 (124) ^x	13.8 (87) ^x
Laluwala	2.4	30.6 (49)	60.2 (74)
Dharpai	3.0	24.5 (57)	47.6 (107)
Bhodipura	3.0	55.9 (34)	31.2 (64)
Rajthal	3.3	47.0 (133)	10.0 (106)
Bhikki	3.3	53.4 (146)	52.5 (160)
Sanghera	3.6	27.4 (317)	49.4 (154)
Ramuana	5.0	52.7 (93)	56.6 (90)
Gangigulabsingh	8.5	81.4 (43)	55.6 (58)
Kahara	9.7	66.0 (50)	70.7 (232)

x = Zahl der untersuchten Personen.

Nach Jolly, S.S. ³³: An Epidemiological, Clinical and Biochemical Study of Endemic, Dental and Skeletal Fluorosis in Punjab, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 65 - 66 (1968).

V,2: OSTEOSKLEROSE

Die Anreicherung des Fluors im Skelett und die Ausscheidung durch die Nieren sind die zwei Funktionen des Organismus, um überflüssige Mengen von Fluor zu kontrollieren. Werden dem Körper grössere Mengen Fluor zugeführt, als sofort durch die Nieren ausgeschieden werden kann, dann tritt das Skelett als wirksames Ausgleichsreservoir in Funktion. Es gibt zwei Möglichkeiten, wie Fluor im Skelett angereichert wird:

Eine Wirkungsweise ist eine Austauschreaktion, wodurch Fluor sich in den oberflächlichen Schichten des Knochens anreichert. Hier wird ein Hydroxylion oder Carboxylion für ein Fluorion ausgetauscht. Die freien Ionen gehen dann in Lösung.

Die zweite Möglichkeit ist die Bildung von Fluorapatit bei der Knochenneubildung im Rahmen der physiologischen Umbauprozesse. Diese Bildung von neuen Knochen führt dazu, daß Fluor an der Oberfläche wie auch in den inneren Schichten des Knochens vorkommt. Im Körper freigesetztes Fluorid wird entweder nochmals bei Knochenneubildung verwendet oder durch die Nieren ausgeschieden ¹⁰.

Mehr als 3/4 des resorbierten Fluorids kann im Urin rasch ausgeschieden werden, ein kleiner Teil des aufgenommenen Fluorids wird immer im Skelett retiniert.

Der Fluorgehalt des Skeletts steigt im Laufe des Lebens ständig an, auch bei einer minimalen Fluoraufnahme.

Das nächste Stadium der chronischen Toxizität nach der Schmelz-Fluorose nannte ROHOLM "poker back syndrome." 1937 beschrieb ROHOLM Fluorvergiftungen bei Arbeitern, die längere Zeit Kryolithstaub eingeatmet hatten. Es kam zu schweren Veränderungen der Gelenke, Beschwerden beim Gehen und zu einem Schweregefühl. Röntgenuntersuchungen zeigten vermehrte Knochenverdichtungen, die der Zeit der Fluoreinnahme entsprachen. Bei zwei Personen, die 9 bzw. 24 Jahre lang täglich 25 - 30 mg Fluor aufgenommen hatten, kam es zur Verdichtung des spongiösen Knochens und zur Verkleinerung der Markräume, histologisch gekennzeichnet durch Osteosklerose mit pathologischen Bildungen, die vom Periost und Endost ausgehen.

Knochenneubildungen und Verkalkungen der Sehnen waren auffällig vermehrt. Das Gewicht der untersuchten Knochen war im ersten Fall zweimal, im zweiten Fall dreimal größer als normal; der Fluoridgehalt war gegenüber der Norm bis zu 60 mal höher ²⁸.

ROHOLM unterscheidet bei Osteosklerose drei Phasen ¹⁷:

1. Knochenverdichtung ist wenig vermehrt. Bei einer Erhöhung der Röntgenstrahlen-schattenbildenden Eigenschaften des Knochens am Becken und an der Wirbelsäule, erscheinen die Knochenbälkchen grob und unscharf. Durchschnittsarbeitszeit war 9.3 Jahre.
2. Die Erscheinungen gehen auch auf die Rippen und Extremitätenknochen über. Die Knochenstruktur ist unklar, die Trabeculae verschwimmen. Durchschnittsarbeitszeit war 9.7 Jahre.
3. Die Knochen sind strukturlos und fast strahlenundurchlässig. Die Knochenkonturen sind besonders im Becken, in der Wirbelsäule, in den Rippen und im Brustbein verwischt. Durchschnittsarbeitszeit 21.1 Jahre.

Bei einer 10 Jahre dauernden Untersuchung von LEONE, STEVENSON, HILBISH u. SOSSMAN zeigte nur ein kleiner Teil der Personen der Orte Bartlett (8 ppm F) und Cameron (0.4 ppm F) röntgenologische Knochenveränderungen, die zudem im allgemeinen sehr gering waren. Bei Personen, die mehr als 8 ppm F im Trinkwasser zu sich nahmen, waren folgende Knochenstrukturver-

Änderungen feststellbar:

1. a) Verstärkte Knochenverdichtung mit oder ohne grobe Trabeculae.
b) Grobe Trabeculae mit Belastungslinien ohne vermehrte Knochenverdichtung.
c) Eine Verdickung der Corticalis und des Periosts mit entsprechender Verengung der Markräume (besonders eindeutig unter toxischen Dosen beim Vieh).
2. Daten bei einer Untersuchung von 237 Fällen zeigten bei Trinkwasserkonzentrationen bis 8 ppm F außer geflecktem Schmelz keine Knochenänderungen, keine anormale Zahlen von Knochenfrakturen, Gelenkentzündungen, hypertrophischen Knochenveränderungen oder Exostosen, Veränderungen der Frakturheilung, keine "Poker Spine" und sonstige begleitende funktionellen oder allgemeinen Störungen ⁷.
3. Als Folge einer zu hohen Fluoraufnahme waren bei Röntgenuntersuchungen sichtbare Knochenveränderungen feststellbar. Dabei ist aber folgendes zu berücksichtigen:
 - a) Sie kommen nur in wenigen Fällen vor (10 - 15 %).
 - b) Sie sind gering und sehr schwer zu erkennen.
 - c) Es ist keine Ähnlichkeit mit den schweren Befunden in einigen durch Kryolithstaub oder -dämpfen verursachten Krankheitsfällen vorhanden.
 - d) Es gibt keine Zusammenhänge mit anderen organischen Befunden außer geflecktem Schmelz bei Personen, die in einem Fluorgebiet mit höheren Konzentrationen während der Zahnentwicklung lebten.
 - e) Die beobachteten röntgenologischen Veränderungen konnten nicht nur von höheren Fluorkonzentrationen verursacht werden.
 - f) Sie traten nicht obligat auf, auch wenn der Fluorgehalt des Knochens sechsmal größer als im normalen Knochen war.
 - g) Ergebnisse bei dieser Untersuchung wiesen daraufhin, daß höhere Fluorkonzentrationen Knochenkrankheiten (Osteoporose) bei Erwachsenen vermindern.
4. Im Gegensatz zu Ergebnissen bei Menschen anlässlich der Bartlett-Cameron-Untersuchung waren Knochenveränderungen und Knochenneubildungen bei

Röntgenuntersuchungen an Vieh als Folge höherer Fluorzufuhr (2.2 - 2.5 mg/kg Körpergewicht) eindeutig. Man konnte sogar die Natur und den Grad der Veränderungen feststellen ⁴.

Mc CLURE, Mc CANN und LEONE fanden chemisch in den Knochen von Personen, die täglich 8 ppm Fluor im Trinkwasser aufnahmen, keine krankhaften Abweichungen. Sie führten weiterhin Autopsien bei zwei Frauen im Vergleich zu einer Kontrollperson durch, die sich in Alter, Größe und Gewicht ähnlich waren. Das trockene, fettfreie Knochengewebe der zwei Frauen enthielt 0.512 - 0.653 % F (im Vergleich zu 0.062 - 0.092 % F bei der weiblichen Vergleichsperson). Das Ergebnis wies daraufhin, daß die Fluoraufnahme während längerer Zeit außer geflecktem Schmelz einen vermehrten F-Gehalt in der Asche und eine geringe Vermehrung des Kalziumgehaltes herbeiführt ⁵.

GEEVER, LEONE, GEISER u. LIEBERMAN fanden keine wesentlichen Unterschiede bei einer Untersuchung an 99 Knochen von 37 Personen, die 10 Jahre oder länger in einem Gebiet mit Trinkwasserkonzentrationen von 1 - 4 ppm F und bei 94 Knochen von 33 Personen, die 10 Jahre lang oder mehr in einem Gebiet mit einer Trinkwasserkonzentration von 0.5 ppm F gelebt haben ⁶.

Nach dem von ROHOLM angegebenen Schema untersuchten PEPERKORN und KÄHLING alle 47 Arbeiter des Fluorwerkes Dohna, die einer Einwirkung des Elementes unterworfen waren. Sie klagten ausnahmslos über mehr oder weniger starke, rheumaartige Beschwerden, die Mehrzahl auch über Atembeschwerden bei Anstrengung. Röntgenologisch konnte bei allen Arbeitern eines der drei Stadien der Osteosklerose festgestellt werden ¹⁸.

LEONE et al. wiesen daraufhin, daß in einer Gemeinde mit einer Trinkwasserkonzentration von 8 ppm durchschnittlich eine unter 10 Personen röntgenologische Zeichen einer Osteosklerose zeigt ⁷.

HODGE berichtete, daß es erst bei einer täglichen Fluoraufnahme von 20 - 80 mg und mehr während 10 - 20 Jahren zu einer Fluorose mit Lähmungserscheinungen kommt.

Gesundheitliche Schäden konnten früher bei Industriearbeitern erst dann beobachtet werden, wenn täglich Fluormengen von 6 bis 8 mg über viele Jahre hinaus aufgenommen wurden ¹⁵.

BÜTTNER zeigte, daß erste Anzeichen einer Osteosklerose dann auftreten, wenn die Fluorkonzentration des Knochens etwa 4 000 mg/kg (bezogen auf

fettfreie Trockensubstanz) erreicht ¹⁶.

RHEINWALD und OELSCHLÄGER beschrieben im Vordergrund aller Krankheitserscheinungen die Osteoporose, die durch Fluoraufnahme verursacht sei ¹⁹.

SORINO berichtete über eine neue Knochenkrankheit, die er "periostitis deformans" nennt. Zwischen 1948 und 1968 beschrieb er 29 Fälle. Die Krankheit wurde durch Natriumfluorid verursacht. Dieses Salz wurde dem Wein beigegeben, um den Gärungsprozess zu unterbrechen. Dadurch wurden im Wein Natrium-Fluorid-Konzentrationen zwischen 8 und 72 ppm erreicht.

SORINO teilte die Periostitis deformans in vier Stadien, die zum allgemeinen Krankheitsbild der Osteosklerose und Osteoporose gehören.

Die schweren Fälle imponierten durch eine Bewegungsbeschränkung, die langsam zum Tode führte ³¹.

Die Grenze der Fähigkeit des Skeletts, Fluor aufzuspeichern, ist noch nicht bekannt. Sehr hohe Werte bis 13.000 ppm sind bei Skelett-Analysen bei Industriearbeitern beobachtet worden ²⁷. Fluorüberdosierung wirkt sich röntgenologisch durch eine zunehmende Verdichtung der Knochenstruktur aus.

Die Verkalkung des sacrospinösen und der sacrotuberösen Sehnen deutet diagnostisch auf Fluorosteosklerose hin. Meist ist auch die Knochenstruktur gering verdichtet. Die Verdichtung ist immer gleichmäßig verteilt und erscheint im Becken beidseitig und symmetrisch. In fortgeschrittenen Fällen ist eine kalkige, schattengebende Erscheinung in der Wirbelsäule und im Becken zu sehen ²². Kinder unter 10 Jahren haben im Skelett einen Durchschnittsfluorgehalt von 200 ppm. Erwachsene dagegen hatten mit 90 Jahren durchschnittlich 1 300 ppm. Eine 78-jährige Frau aus Bartlett hatte während 34 Jahren im Skelett einen Fluorgehalt zwischen 5.120 und 6.530. Jedoch waren als Folge des hohen Fluorgehalts im Trinkwasser (8 ppm) keine Störungen vorhanden ⁵. (vgl. Tabellen 9a u. 9b)

Tab.: 9a Fluorkonzentration und Wirkung ²

F-Konzentration ppm	Träger	Wirkung
2 Teile pro Billion	Luft	Störung der Vegetation
1 ppm	Wasser	Kariesreduktion
2 ppm	Wasser	gefleckter Schmelz
5 mg/l oder mehr	Urin	keine Osteosklerose
8 ppm	Wasser	10 % Osteosklerose
20-80 mg/Tag oder mehr	Luft	hochgradige Fluorose
50 ppm	Nahrung od. Wasser	Schilddrüsenveränderungen
100 ppm	Nahrung od. Wasser	Wachstumsstörungen
125 ppm	Nahrung od. Wasser	Nierenstörungen
2.5 - 5 g	akute Dosis	Tod

Tab.: 9b Spektrum toxischer Einflüsse nach Fluoreinnahme ³⁵

Toxische Wirkung	F-Menge	Sicherheitsfaktor bei 1 ppm im Trinkwasser
Akute letale Vergiftung	5 - 10 g	2 500 x
Wachstumsminderung	50 mg/Tag od. mehr	50 x
Röntgenologisch erfass- bare Osteosklerose	8-20 mg/Tag od. mehr	- 20 x
Krüppelsklerose	20-80 mg/Tag oder mehr	20-80 x
Gefleckter Schmelz	2-8 mg/Tag od. mehr	2 x

COX und HODGE berichten, daß die Symptome einer schweren chronischen Fluorvergiftung durch eine Störung des Mineralstoffwechsels zustande kommen¹³. WALDBOTT beschreibt Krankheitsbilder, die er bei akuter und chronischer Fluorintoxikation durch Trinkwasser beobachtet hat. Osteosklerose gab er als eine Störung des Kalzium-Phosphorstoffwechsels an. Er wies weiter daraufhin, daß die Fluortoleranz individuell stark unterschiedlich ist mit der Folge, daß dadurch die Intoxikationsanfälligkeit schwer festzustellen ist²⁰.

Der Effekt des Fluors auf den Körperstoffwechsel, besonders den des Knochens, wird zunehmend positiv beurteilt. Vor allem wurde auch erkannt, daß Fluor außer für die Kariesprophylaxe auch für die Mineralisation und für den Umbau des Knochens von Bedeutung ist.

HODGE fand, daß Fluor für die Knochenstruktur eine Affinität besitzt und rasch angereichert wird. Bei Krankheiten des Skeletts (wie z.B. Morbus Paget - oder Osteoporose) führt eine Fluorzufuhr zu einer erhöhten Kalziumretention und zu einer entsprechend geringen Ausscheidung von Kalzium im Urin²¹. RICH et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen²³.

Fluor wird durch Kalziumphosphate fixiert, mit denen es sich im Hydroxyl-Fluor-Apatit zu komplexen Molekülen vereinigt.

Werden langfristig relativ hohe Dosen von Fluor zugeführt, so findet durch die Kalzium-fällende Wirkung des Elementes eine verstärkte Mineraleinlagerung statt, so daß sich die Erscheinungen der Osteosklerose herausbilden³⁷.

Zwischen Verdichtungen der Knochenstruktur und der täglich ausgeschiedenen Fluormenge im Urin⁹, scheint eine Beziehung vorhanden zu sein. Osteosklerose wird nicht auftreten, solange die Menge des aufgenommenen Fluorids niedrig genug ist, um nicht mehr als 5 mg F/l im Urin zu verursachen²⁵. Man findet in den USA Osteosklerose, wenn der Fluorgehalt im Knochen mehr als 600 ppm beträgt²⁴. Im Gegensatz zu HODGE berichteten SINGH et al.²⁹ und PINET und PINET³⁰ von fortgeschrittener Lähmung bei Menschen mit einer täglichen Fluorausscheidung im Urin von weniger als 5 mg/l.

ZIPKIN, Mc CLURE, LEONE und LEE berichten über Knochenuntersuchungen bei Personen, die Trinkwasser mit weniger als 0.1 ppm, 0.25; 1, 2, 5; 3 bis 4

und 8 ppm Fluor zu sich genommen hatten. Das Ergebnis war eine lineare Beziehung, wenn man den Logarithmus der Fluorkonzentration im Knochen dem Logarithmus des Fluoridgehaltes im Trinkwasser (in ppm) gegenüberstellt ¹.

Auf Grund von Staubanalysen rechneten BRÜN et al., daß ein Kryolitharbeiter im Laufe von 8 Stunden 140 mg Kryolithstaub oder ungefähr 70 mg Fluor einatmet, wovon maximal $\frac{1}{3}$ oder ungefähr 23 mg resorbiert werden. Dies bedeutet, daß die menschliche Osteosklerose durch eine mehrere Jahre währende tägliche Fluoraufnahme von ungefähr 25 mg hervorgerufen wird ³⁹.

PINET u. PINET erwähnten die Rolle, die andere Elemente im Trinkwasser bei der Fluorintoxikation spielen. Bei ihren Untersuchungen im östlichen Teil der Sahara fanden sie in Gebieten mit einem hohen Kalziumgehalt und verhältnismäßig niedrigem Magnesiumgehalt (hoher Ca/Mg-Quotient) Osteosklerose mit Lähmungserscheinungen. Das Trinkwasser hat in diesen Gebieten eine Fluorkonzentration von 1.5 ppm bis 4.0 ppm.

In zwei Dörfern mit 3.3 ppm Fluor im Trinkwasser war die Fluorosehäufigkeit sehr unterschiedlich: In dem einen waren nur 10 % der Bevölkerung betroffen, im anderen dagegen 46 %. Im weniger toxischen Wasser war der Härtegrad, Kalzium-, Magnesium und Chlorgehalt viermal so hoch wie im toxischen Wasser. Das Gebiet mit der höheren Fluorosehäufigkeit hat auch einen höheren Sulfat- und niedrigeren Alkaliegehalt des Trinkwassers ³⁰.

Auch JOLLY deutete daraufhin, daß ein höherer Härtegrad des Fluorwassers eine Art Schutz gegen die toxische Wirkung des Fluors bildet. In Indien ist das Wasser im Vergleich zu den USA im allgemeinen weniger hart.

JOLLY untersuchte in Punjab 358 Dörfer, in denen 1065 Fälle mit Osteosklerose des Skeletts gefunden wurden. Bei 20 Patienten, bei denen der Knochen auf seinen Fluorgehalt untersucht wurde, fand er eine Fluorkonzentration zwischen 700 und 7 000 ppm, bezogen auf das Trockengewicht im Vergleich zu 100 ± 200 ppm bei Personen aus einem Nicht-Fluorgebiet. Er konnte röntgenologisch Fluorose des Skeletts bis Lähmungen und neurologische Komplikationen beobachten. Um zu zeigen, daß die Wirkung auch von anderen Faktoren abhängt, hat JOLLY folgende Tabelle 10 veröffentlicht:

Tab. 10: Vorkommen der Skelett-Fluorose

Dorf	Konzentration d. Fluors in Was- ser (ppm)	Skelett- Fluorose (%)	Fluorose mit Lähmung
Gharachon	1.4 (0.9 - 2.5)	2.4 (82) ^x	-
Laluwala	2.4 (1.0 - 5.5)	23.0 (74)	-
Dhapai	3.0 (1.1 - 5.5)	19.6 (107)	-
Bhodipura	3.0 (1.3 - 5.2)	42.2 (64)	+
Rajthal	3.3 (0.5 - 6.5)	10.0 (160)	-
Bhikhi	3.3 (1.0 - 5.9)	45.6 (160)	+
Sanghera	3.6 (1.1 - 5.8)	33.1 (154)	+
Ramuana	5.0 (1.5 - 11.5)	60.0 (90)	+
Ganjigulab			
Singh	8.5 (3.7 - 14.0)	58.9 (56)	+
Khara	9.7 (6.0 - 16.2)	0.7 (232)	+

x = Zahl der untersuchten Personen

Nach Jolly, S.S. ³²: An Epidemiological, Clinical and Biochemical Study
of Endemic, Dental and Skeletal Fluorosis in Punjab.
Official Journal of International Society for Fluoride
Research, 1, 65 - 75 (1968)

Jolly bezeichnete folgende Faktoren als für die toxische Wirkung des Fluors wichtig ³²:

1. Ausmaß der Fluoraufnahme
2. Dauer der Fluoraufnahme
3. Geschlecht und Beruf
4. Chemische Zusammensetzung des Trinkwassers
5. Ernährungsfaktoren
6. Klimatische und geologische Faktoren
7. Fluoraufnahme durch Nahrung und Getränke

Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der die Fluorintoxikation beeinflussen- den Faktoren, fand SIDDIQUI in drei Dörfern im Nalgonda-Distrikt. Er beschrieb in diesem Bericht die Untersuchung von 53 Erwachsenen mit neurologischen Erscheinungen bei Skelettfluorose. Die Fluorkonzentration des Trinkwassers lag zwischen 2.5 und 11.8 ppm mit einem Mittelwert von 5.2 ppm. Im Dorf Kamaguda, in dem die Fluorkonzentration 11.8 ppm betrug, konnte man auch bei Dorfbewohnern Fluorintoxikationssymptome beobachten, die erst ein bis vier Jahre in Kamaguda gewohnt hatten. In zwei anderen Dörfern dauerte es viel länger, bis Fluorintoxikationssymptome zu beobachten waren.

SIDDIQUI gab als wichtigste Ursache für das Ausmaß der Fluorose in Kamaguda die meteorologischen Faktoren, die Schwere der Arbeit, die wirtschaftliche Stellung und den Ernährungszustand der Dorfbewohner an. Das heiße Wetter verursachte nicht nur eine höhere Wasseraufnahme, sondern auch eine höhere Fluorkonzentration und eine Aufnahme von einer ungewöhnlich hohen Sedimentmenge. In der Diät fehlte vor allem eine ausreichende Menge an Kalzium und Vitamin C ³³.

Über die Fluorkonzentration im Trinkwasser der drei Dörfer gibt die Tabelle 11) Auskunft.

Tab. 11: Fluorkonzentration

Ort	Temperatur während Probeentnahme	Fluorgehalt d. Wassers ^x (ppm)	
		Brunnen 1 ^{xx}	2
Kamaguda	90° F (32.2° C)	9.2	11.0
	115° F (46.1° C)	9.6	11.8
Yedvilli	108° F (42.2° C)	5.5	6.5
	115° F (46.1° C)	5.8	6.8
Yellareddyguda	115° F (46.1° C)	5.2	6.7

x = Bestimmung durch Titration mit Thoriumnitrat

xx = Brunnen 1 und 2 sind etwa 100 m voneinander entfernt.

Nach Siddiqui, A.H.³³: Skeletal Fluorosis in Nalgonda Distrikt, A.P., India, Official Journal of International Society for Fluoride Research, 1, 2, 76 - 85 (1968)

WALDBOTT teilt die Symptome für chronische Fluorintoxikation in zwei Gruppen:

1. Neuromuskuläre:

Die Symptome sind Arthritis in der Wirbelsäule und in den peripheren Gelenken, Parästhesien und Schmerzen in Armen und Beinen, muskuläre Fibrillation und Migräne-ähnliche Kopfschmerzen.

2. Magen-Darm:

Die Symptome sind Nausea, epigastrische Schmerzen, Erbrechen, spastische Schmerzen im Darm, abwechselnd Verstopfung und Durchfall, Pyelocystitis, Polyurie und Polydipsie, sowie Ulzera an der Mundschleimhaut (seltener) ³⁴.

Klassische Symptome einer chronischen Vergiftung von Fluorüberdosierung durch Trinkwasser und in Industriebetrieben durch Rauch- und Staubschäden, sind Steifheit der Gelenke, Exostose, "Motten-zerfressene" Knochen, Verkalkung der Sehnen und was besonders interessant für die Zahnheilkunde ist, eine röntgenologische Veränderung des Unterkiefers, die durch verstärkte Trabeculae gekennzeichnet ist ¹⁰.

V,3: Schilddrüse

Wegen der bekannten Jodaffinität der Schilddrüse erwartete man auch eine ähnliche Affinität der Schilddrüse für das Halogen Fluor. Ein evtl. Fluor-Jod-Antagonismus dürfte besonders für Kropf-leidende Patienten von Bedeutung sein.

Zu Versuchen von PUENTES wurden zwei Generationen Wistarratten benutzt. Die zweite Generation hatte vergrößerte Schilddrüsen, die durch eine Jodmangelkost erzeugt worden waren.

Die Ratten wurden in fünf Gruppen eingeteilt: ¹

1. Kontrollgruppe (normales Futter)
2. Jodmangeldiät
3. Jodmangeldiät + 50 ppm Natriumfluorid
4. Jodmangeldiät + 2 % CaCO_3

5. Jodmangeldiät + 50 ppm F + 2 % CaCO_3

Die Ergebnisse zeigten, daß entweder Fluoride oder Kalzium oder Kalzium und Fluoride den Kropf-bildenden Effekt von Jod steigerten.

Ein Antagonismus zwischen Fluor und Jod war in der Schilddrüse nicht festzustellen.

Die Schilddrüse hat normalerweise 4 000 ppm Jod; im Serum finden sich 0.1 ppm. Die Fluoridkonzentration ist in der Schilddrüse normalerweise 2 ppm und im Serum findet man 2 Microgramm Fluorid pro 100 ml. Für Jod beträgt also der Konzentrationsfaktor 40.000 und für Fluorid 100^{2,3}. (vgl. Tabelle 12)

Tab. 12: Verteilung von i.v. verabreichten radioaktiv markierten Fluoriden bei Ratten¹⁰

Gewebe	10 min.		90 min.	
	% pro Organ	% pro Gramm	% pro Organ	% pro Gramm
Schilddrüse	0.009	2.17	0.02	0.09
Blut		2.98		0.11
Niere	3.03	2.29	2.41	1.20
Knochen	0.53	1.26	0.37	1.92

Nach HODGE gibt es bei Menschen keine Beispiele für irgendeine Schilddrüsenschädigung als Folge einer Aufnahme von prophylaktischen Fluordosen mit dem Trinkwasser, auch bei Personen, die Zeit ihres Lebens Fluorkonzentrationen bis 11 ppm aufgenommen hatten. Er wies weiter darauf hin, daß kein Verhältnis zwischen Kropf und Fluorkonzentration im Trinkwasser festzustellen war. Bei Ratten mußte die Fluorkonzentration im Trinkwasser mehr

als 50 ppm betragen, um Veränderungen in der Schilddrüse zu verursachen⁴. Auf Grund von Untersuchungen in der Ukraine glaubt NOWIK, daß ein erhöhter Fluorgehalt des Trinkwassers eine gesteigerte Fluorspeicherung in der Schilddrüse zur Folge haben könne und zu deren Dysfunktion führen könnte⁶.

HOFFMANN - AXTHELM berichtete auf Grund seiner Untersuchungen in der Ortschaft Bergießhübel (1 bis 2.2 mg/l), daß sogar bei stärkerer Fluorzufuhr und vorhandener Dental-Fluorose eine geringe Strumamorbidität bestand als in den Fluora-armen Vergleichsorten Dohma (0 mg/l) und im Bergdorf Oelsen (0 mg/l)⁷.

LEONE untersuchte zwei Gruppen, ob deutliche Veränderungen der Mengen des Protein-Jod oder Abnormalitäten der Schilddrüse vorhanden waren. Eine Gruppe mit 106 Personen benutzte Wasser mit einer Fluorkonzentration von 3.48 ppm. Die Kontrollgruppe mit 109 Personen benutzte Trinkwasser mit praktisch keinem Fluorgehalt. Alle untersuchten Personen lebten in den entsprechenden Orten 10 Jahre oder länger. Die Ergebnisse ließen keine Nachteile bei der Benützung des fluorhaltigen Trinkwassers erkennen⁹.

KORRODI, WEGMAN, GALLETTI und HELD zeigten an 31 Patienten, die 5 bis 14 Monate lang 1.5 - 5.0 mg F/Tag erhielten, daß keine Struma zu erzeugen war⁵.

Nach SMITH und HODGE zeigte die Schilddrüse keine merkbare Tendenz, Fluor zu speichern oder zu konzentrieren, wie es bei Jod der Fall ist. Ablagerungen von radioaktiv markiertem Fluorid traten im Gegensatz zum Knochen in der Schilddrüse nicht auf. Bei Ratten verursachten toxische Dosen eine Art Atrophie. Eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion als Folge der Atrophie verursachte eine geringe Vermehrung des Jodgehalts und eine vermehrte Kolloidablagerung. Diese Veränderung scheint nur möglich zu sein, wenn mehr als 50 ppm F/Tag aufgenommen wurden. Eine höhere toxische Fluordosis verursachte bei Schafen einen erhöhten Kolloidgehalt und eine verminderte Höhe des Schilddrüsenepithels. Zwischen Kropf und Fluorverbrauch war kein Zusammenhang festzustellen².

OGILVIE fand bei Ratten nach intraperitonealer Natriumfluoridinjektion keine Schädigung der Schilddrüsen. Gelegentlich war eine geringe Atrophie

des follikulären Epithels und eine Abnahme der Zellkerngröße zu beobachten. Die Zellzahl blieb unverändert ⁸,

Bei Tierversuchen, in denen 120 Ratten täglich Fluordosen von 0.005 - - 5.0 mg erhielten, war weder bei Normalkost noch bei Jodmangelfutter eine Struma zu erzeugen oder eine signifikante Veränderung des Radiojodtests festzustellen, auch nicht, wenn das Futter zusätzlich mit Calcium angereichert wurde ⁵.

V,4: Nieren

Nach KÖNIG ist die Niere als Hauptausscheidungsorgan für eine ausgeglichene Fluorbilanz des Organismus verantwortlich ¹. (vgl. Tabelle 13)

Die Niere ist auch, von den Knochen abgesehen, das einzige Organ, das Fluorid in größeren Mengen speichern kann ⁸. In einer eingehenden Stoffwechselstudie wurde festgestellt, daß die Ausscheidung bei Belastungen bis zu 5 mg F/Tag noch praktisch vollständig bewältigt werden kann ^{1,2}. (vgl. Tabelle 14)

Ein großer Teil des aufgenommenen Fluorids wird rasch im Urin ausgeschieden. Gesunde junge Menschen scheiden 20 bis 25 % einer Dosis von 1.0 bis 1.5 mg Fluorid in 3 bis 4 Stunden aus ¹⁰.

Mc CLURE et al. wiesen daraufhin, daß mit einer Verminderung oder Vermehrung der Fluoraufnahme im Wasser eine entsprechende Verminderung oder Vermehrung der Fluoridmenge im Urin zu beobachten ist ³.

Ähnliche Beobachtungen sind in Grand Rapids, Michigan, Montgomery County und Barlett, Texas, gemacht worden.

Tab. 13: Fluorauausscheidung im Harn bei einem Kryolitharbeiter,
der von der Fabrik in das Krankenhaus überführt wurde
Alter: 44 Jahre
1 Jahr beschäftigt als Arbeiter
Durchschnittliche tägliche Fluoraufnahme: 28 mg

Tag nach Einstellung der Arbeit	Diurese cm ³	mg Fluor	
		in je 24 Std.	per Liter
1	750	5.81	7.74
2	650	5.14	7.90
3	525	2.06	3.92
4	625	2.69	3.98
5	675	1.84	2.72
6	1 675	3.62	2.16
10	1 300	1.64	1.26
13	1 600	2.18	1.36
16	1 025	2.01	1.96
22	1 100	1.45	1.32
25	800	1.22	1.52

(Nach Brun, Georg C., Buchwald, H. und Roholm, Kaj ²⁰: Die Fluorauausscheidung im Harn bei chronischer Fluorvergiftung von Kryolitharbeitern, Acta Medica Scandinavica, 56, 267 (1941))

Tab. 14: Fluoridwirkungen auf die Niere

Wirkung	Fluorzufuhr (in ppm F)	Spezies	Dauer	Untersucher
tubuläre Nekrose und Heilung	125	Ratte	1-3 Mo	Pindborg
Renale Schädigung	100	Ratte	80-90 Tg	Mc Clure
Hyperaemie	100	Schwein	140 Tg	Kick
Entzündung	90-140	Ratte	6-8 Mo	Goldemberg
Albuminurie	80	Affe	16 Wo	Pandit
Tubuläre Degeneration	36	Affe	24 Wo	Wadhvani
Verminderte Funktion	10	Mensch	40 J	Shortt
Verminderte Funktion	1-12	Mensch	60 J	Siddiqui
Hypertrophie Hyperplasie	1-10	Ratte	150 Tg	Ramseyer

(Nach Smith, F.A. and Hodge, H.C. ²: Fluoride Toxicity: In Fluorine and Dental Health, Eds. Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press, 1959, p. 24)

Weitere Untersuchungen von CARLSON et al. wiesen daraufhin, daß der Mechanismus der Fluorclearance der Nieren nur gering leistungsvermindert als der für Chlor ist ¹¹.

Die Menge des im Urin ausgeschiedenen Fluorids ist indirekt abhängig vom Sättigungsgrad des Skeletts. Bei jüngeren Menschen und Tieren, bei denen das Skelett relativ ungesättigt ist, wird eine größere Menge Fluorid im Skelett angereichert als bei älteren ¹².

Wenn das Skelett gesättigt ist, wird eine entsprechende Menge Fluorid im Urin ausgeschieden. Wenn Fluorid chronisch regelmäßig und für längere Zeit zugeführt wird, können bis 80 % oder mehr im Urin ausgeschieden werden. Auch ist ein Zustand möglich, bei dem kein Fluorid gespeichert wird ¹⁵. Fluorid kann in extremen Fällen auch beim Schwitzen ¹⁵ bis zu 50 % und im Stuhl in geringen Mengen ¹³ ausgeschieden werden.

90 bis 95 % der eingenommenen Fluormengen können durch die Nieren ausgeschieden werden ⁵. Es ist zu erwarten, daß toxische Fluormengen eine Veränderung in den proximalen knäueiförmigen Tubuli, sowie Schäden und Nekrosen in den Zylinderzellen der Tubuli verursachen können. Normalerweise beträgt der Fluorgehalt der Niere zwischen 0.5 und 2 ppm ².

ROHOLM fand bei einer Untersuchung über pathologische und anatomische Veränderungen an 32 Menschen mit einer akuten Fluorvergiftung 8 Fälle mit akuter Nephritis. Diese Krankheit wurde von Hyperaemie und fettiger Degeneration des Epithels begleitet. Die am häufigsten verwendeten Fluorverbindungen waren Natriumfluorid (NaF) und Natriumsilicofluorid (Na_2SiF_6). Die Niere war im Vergleich zu anderen Organen relativ häufig betroffen. In anderen Organen gab es keine ähnlichen charakteristischen Veränderungen ¹⁴.

WALDBOTT untersuchte in den USA vier Todesfälle, bei denen er das Fluor im Trinkwasser als aggravierenden Faktor bezeichnete.

In zwei Fällen war der Fluoridgehalt im Wasser natürlich, bei zweien war es künstlich zugesetzt. Einer dieser Fälle scheidet als Selbstmord aus der Diskussion aus. In einem anderen Fall zeigte der Tote eine Fluorvergiftung in Form von Knochenveränderungen des Skeletts mit weitreichender bilateraler Pyelonephritis und terminaler Septicaemie. Die Fluorkonzentration des Wassers lag zwischen 1 ppm und 5.7 ppm. Im nächsten Fall litt der Tote an einer ektopischen Niere, die Indigocarmin nicht mehr ausscheiden konnte.

Nach Einstellung der Fluoraufnahme begann die Niere wieder zu funktionieren. Im dritten Fall war keine Beteiligung des Skeletts vorhanden. Hier war das neuro-muskuläre System, der Magen-Darm-Trakt und das Harnsystem beteiligt.

Auf Grund dieser Untersuchung wies WALDBOTT daraufhin, daß Personen mit einer Krankheit im unteren Harnsystem durch Fluor im Trinkwasser besonders gefährdet sind ¹⁸.

HODGE fand bei den untersuchten Personen keine eindeutigen Hinweise für eine Nierenstörung als Folge lebenslanger Aufnahme eines fluorhaltigen Wassers.

Als Sicherheitsfaktor für die Nieren gab er die Zahl 100 an. Daß bei eingeschränkter Nierenfunktion Fluoride vermehrt retiniert werden und zur chronischen Vergiftung führen, war nicht festzustellen.

Tierexperimente zeigten, daß die Fluorbilanz bei stark geschädigten Nieren unverändert blieb (eine Folge des Ausscheidungsmechanismus von Fluorid und dessen homöostatischer Steuerung). Nierenschäden traten erst bei einer Zufuhr von 100 ppm Fluor ein ⁴.

TAYLOR et al. beobachteten den Effekt des Natriumfluorids bei 75 Tage alten Ratten nach einer einzigen Natriumfluorid-Injektion von 20 bis 30 mg pro kg Körpergewicht. Innerhalb von 1 -3 Tagen fanden sie Nekrosen des Epithels der Tubuli ⁶.

Bei einem zweiten Versuch bekamen die Ratten Trinkwasser mit 0, 1, 5, 10, 25, 50 und 100 ppm Fluorid während sechs Monaten. Zwei von den 12 Ratten, die 100 ppm Fluorid bekamen, zeigten eine Erweiterung der Nierentubuli. Bei anderen Konzentrationen waren keine Änderungen zu beobachten.

TAYLOR war nach Berichten anderer Autoren der Auffassung, daß Änderungen in den Nieren bei niedrigen Fluorid-Konzentrationen eine Folge des natürlichen Alterns seien ⁷.

HODGE et al. berichteten, daß bei Tierversuchen eine feststellbare Nierenstörung folgte, wenn 100 ppm Fluor und mehr über lange Zeit zugeführt worden war. 1964 stellten sie fest, daß Fluorüberdosierungen (nahezu akute toxische Dosen) eine spezifische Störung der Zylinderzellen der Nieren verursachten ¹⁹.

V,5: Haematopoetisches System

Unter bestimmten Bedingungen bildet Fluorid mit Eisen einen stabilen Komplex, der Theoretisch Haemoglobin und rote Blutzellen oder das haematopoetische System im allgemeinen beeinflussen könnte.

Bei allen Wirbeltieren findet man eine niedrige, aber konstante Konzentration von Fluor in der Körperflüssigkeit (im Blut und in der Gewebsflüssigkeit in der Größenordnung von 0.1 - 0.2 mg/l) ¹¹.

Die Fluoridkonzentration im Blut wird bei erhöhter Fluorzufuhr nicht oder nur für wenige Minuten erhöht. Die Homöostase bleibt durch die rasche Ausscheidung des resorbierten Fluorids über die Nieren stabil ^{5,6}.

ROHLM fand unter dem Einfluß einer chronischen Fluorzuführung bei Kryolitharbeitern Durchschnittswerte, bei denen eine gewisse Linksverschiebung im weissen Blutbild hervortrat. Der Kalziumspiegel war normal und nur in einzelnen Fällen leicht erhöht (10 - 12.3 mg %). Eine Vermehrung der stabkernigen Granulozyten war vorhanden ⁷. Andere Veränderungen im Blutbild zeigt die Tabelle 15 und folgende Aufstellung ⁷:

1. Eine geringe Verminderung der Erythrozytenzahl mit gleichzeitiger Vermehrung des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten.
2. Mäßige relative Verminderung der Leukozytenzahl.
3. Mäßige relative Vermehrung der Lymphozytenzahl.
4. Beträchtliche Vermehrung der Anzahl stabkerniger Leukozyten.
5. Eine geringe Anzahl Metamyelozyten.

HOFFMANN - AXTHELM fertigte bei seinen Untersuchungen an Schulkindern in Berggießhübel (Fluorkonzentration im Trinkwasser 2.2 mg/l) 117 Differential-Blutbilder an. Als einzige auffällige Erscheinungen waren eine leichte Verminderung der segmentkernigen Leukozyten und eine gewisse Lymphozytose erkennbar ⁴ (vgl. Tabelle 16).

SINGER und ARMSTRONG fanden, daß die Blutfluoridkonzentration erst dann

ansteigt, wenn die Fluorkonzentration im Wasser 2.5 ppm überschreitet. Die Blutfluoridkonzentrationen bei Bewohnern in Minneapolis (Trinkwasser 0.1 ppm; Plasma 0.12 ± 0.02 ppm) und bei Bewohnern in St. Paul (Trinkwasser 1.0 ppm; Plasma 0.13 ± 0.003 ppm) waren praktisch gleich ¹⁴.

ARMSTRONG et al. untersuchten die Eigenschaften des Plasmafluorids mit Hilfe von F ¹⁸. Danach blieb die Plasmafluoridkonzentration gesunder Personen in einem Gebiet mit 0.15 - 2.5 ppm Trinkwasser-Fluorid zwischen 0.14 und 0.19 ppm. Bei 22 Personen in einem Gebiet mit einer Fluorkonzentration von 5.4 ppm im Trinkwasser betrug der Durchschnittsplasmafluoridwert 0.26 ppm ⁵.

PINET und PINET berichteten über 148 Fälle mit Skelettfluorose im östlichen Teil der Sahara. Die Fluorkonzentration des Trinkwassers lag zwischen 1.5 und 4.0 ppm. Obwohl Osteosklerose und Verminderung des Knochenmarks vorhanden waren, sind keine bedeutenden Veränderungen im Blutbild beobachtet worden ¹⁶.

Tab. 15: Haematopoetisches System

Blutbilder bei Kopenhagener Kryolitharbeitern ⁷

	Männer	Frauen
Haemoglobin	105	98
Erythrozyten in Mill.	4.92	4.29
Leukozyten	7291	6613
Segmentkernige (in %)	46.2	29.3
Stabkernige (in %)	11.8	9.6
Metamyelloyten	0.6	0.3
Eosinophile (in %)	2.0	1.3
Basophile (in %)	0.4	0.8
Lymphozyten (in %)	34.6	32.2
Monozyten (in %)	5.2	5.6

Tab. 16: Blutbilder bei 117 Einwohnern Berggießhübel ¹⁷

	Stab.	Segm.	Eos.	Lymph.	Mono	in %
12 Männer	2.58	54.8	2.5	37.5	2.5	
20 Frauen	3.0	53.45	3.1	38.1	2.35	
85 Kinder	2.8	47.7	6.0	40.4	2.9	

Nach KÖNIG war die einzige allgemeine Wirkung der Fluortherapie bei 70 Patienten eine Tendenz zum Absinken des systolischen und diastolischen Blutdruckes, besonders wenn zuvor ein hoher Blutdruck bestanden hatte ³.

WALDBOTT beschreibt in seinem Bericht über Fluorintoxikation durch Trinkwasser, daß die Anämie, die man manchmal nach akuter und chronischer Fluorintoxikation finde, die Folge einer Knochenmarkveränderung sei ¹⁰.

RABINOWITCH beschrieb eine Senkung des Blutkalziums als Folge des Einflusses von NaF auf ionisiertes Kalzium. Diese Kalziumverminderung verursachte eine Kalziummangel-Tetanie.

Der Fluoreinfluß wirkte gleichzeitig wie Antikoagulantien mit einer vermutlichen Wirkung auf die Trombinsynthese und mit einer Leberschädigung. Eine normale Koagulation trat erst wieder ein, wenn Thrombin mit Kalzium zugegeben wurde ¹⁸.

SIDDIQUI untersuchte in dem endemischen Fluorosegebiet Nalgonda, Andhra Pradesh, 31 erwachsene Männer im Alter von 18 bis 40 Jahren auf Fluorose des Skeletts. Das Trinkwasser besaß eine Fluorkonzentration zwischen 6.8 und 8.2 ppm. Serumkalzium und Serumphosphat waren normal. Die Aktivität alkalischer Phosphatasen war aber mit 16.86 ± 2.724 Bodansky Einheiten/100 ml im Gegensatz zu 3.95 ± 0.318 Einheiten/ml bei den Kontrollen auffällig hoch ¹⁵ (vgl. Tabelle 17)

Tab. 17: Biochemie des Serums bei Personen mit Skelett-Fluorose

Personen	Serum- Kalzium (mg/100 ml)	anorg. Serum- Phosphor (mg/100 ml)	Aktivität der alkal. und sauren Serum- Phosphatasen (Bodansky Einheiten 100 ml)
Normal (10)	9.90	3.77	3.95
	$\pm$ 0.251	$\pm$ 0.242	$\pm$ 0.318
Fluorose (31)	10.05	3.57	16.86 ^x
	$\pm$ 0.164	$\pm$ 0.247	$\pm$ 2.724

x = signifikante Differenz

(Nach Siddiqui, A.H.¹⁵: Skeletal Fluorosis in Nalgonda Distrikt A.P.
India, Official Journal of the International Society for Fluoride Research,
1, 76 - 85 (1968))

ARMSTRONG zeigte experimentell, daß Fluor, intravenös injiziert, mit einer Geschwindigkeit von 32 bis 41 % pro min ausgeschieden wird⁸. Frühere Versuche von WALLACE und DURBIN mit F^{18} brachten ähnliche Ergebnisse⁹. LIKINS wies daraufhin, daß PF_6 schnell und quantitativ ausgeschieden wird. Nach Injektion bei Ratten ist die maximale Konzentration in Blut und Plasma bereits nach 15 min erreicht. Die PF_6 - Konzentration sank dann schnell ab, und nach 18 Stunden waren keine Spuren von PF_6 mehr nachweisbar¹².

Mc CLURE und KORNBERG berichteten, daß 50 ppm Fluorid bei bestimmten Rattenstämmen keinen Einfluß auf die Hämoglobinkonzentration oder auf die Erythrozytenzahl ausübte¹.

WAGNER und MUHLER berichteten, daß der Fluorstoffwechsel bei diabetischen Ratten durch eine geringe Fluorretention gekennzeichnet ist. Kontrolltiere und diabetische Ratten erhielten Natriumfluorid im Trinkwasser mit 1 ppm F. Die Versuche zeigten hinsichtlich der Ausscheidung und Retention des Fluors keine wesentlichen Unterschiede zwischen diabetischen und normalen Ratten¹³.

Berichte von SMITH und HODGE erbrachten bei verschiedenen Spezies keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen der Wirkung von Fluoriden auf das Blut und bestimmten Fluorkonzentrationen. Konzentrationen von 1 bis 360 ppm hatten keine Auswirkung. Konzentrationen von 1 bis 1200 ppm entfalteten eine geringe und Konzentrationen von 1 bis 10000 ppm eine starke Wirkung auf eine oder mehrere Blutkomponenten² (vgl. Tabelle 18).

Haematopoetisches System

Tab. 18: Verminderung des Haemoglobins durch Aufnahme
fluorhaltigen Trinkwassers ²

F - Aufnahme ppm	Spezies	Dauer	Untersucher
50	Ratte	150 Tage	Ginn und Volker
150	Katze	14 Monate	Majumdar und Ray
300 und mehr	Kaninchen	4-12 Wochen	Takamori
500	Ratte	49 Tage	Pindborg
550	Hund	531 Tage	Roholm
0 - 7	Mensch	14 Jahre	Hirao
0 - 10	Mensch	40 Jahre	Shortt
2 - 12	Mensch	60 Jahre	Siddiqui
100	Ratte	29-31 Wochen	Kick
360	Huhn	8 Wochen	Kick

V,6: Wachstum

Mc CLURE zeigte, daß Tagesmengen ab 0.03 % F bei Ratten das Wachstum durch Verminderung der Nahrungsaufnahme hemmen können ².

1944 untersuchte Mc CLURE die Beziehung zwischen Fluoriden im Trinkwasser und Größe, Gewicht und Knochenfrakturrate von 1.458 Oberschülern und 2.529 jungen Männern, die für die Armee gemustert wurden.

Die Knochenfrakturen klassifizierte er nach:

1. Arm, Handgelenk und Ellenbogen
2. Schlüsselbein
3. Bein, Knie und Fußknöchel

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen keinen Zusammenhang zwischen Frakturrate und Fluoraufnahme. Durchschnittsgrößen und Körpergewichte entsprachen der allgemeinen Norm ³. Obwohl man hieraus keine endgültigen Schlüsse ziehen kann, weist dies doch daraufhin, daß das Wachstum oder die Funktion des Skelettsystems bei den untersuchten Personen von mit dem Trinkwasser aufgenommenen Fluoriden nicht beeinträchtigt worden waren.

MEYLER berichtete, daß Trinkwasser mit einer Fluorkonzentration über 8.3 mg/l bei 45 % der untersuchten Kinder zu einer Verzögerung der Durchbruchzeit der bleibenden Zähne um mehr als drei Jahre führte ¹³.

SHORT berichtete, daß bei 2.6 ppm Fluor im Trinkwasser eine Verzögerung des Durchbruches bleibender Zähne bei 12-jährigen Kindern auftrat. Dieses Phänomen ähnelt damit Befunden bei Rachitis und Hypothyreose ¹¹.

Wachstumsdaten von der Newburgh-Kingston Fluoridierungsuntersuchung bewiesen eine normale Entwicklung solcher Kinder, die fluorhaltiges Trinkwasser (1.0 bis 1.2 ppm) benutzten ⁸.

COOPER beschrieb Fluorwirkungen auf die Morphologie der Zähne. Er fand eine geringe Reduktion der Zahngröße, ein Ergebnis, welches mit Tierversuchen übereinstimmt ¹⁰.

GOOSE und HARTLES zeigten, daß 100 ppm F im Futter bei den meisten für Tierversuche benutzten Spezies keine Wachstumsverzögerung verursacht⁶. HODGE und SMITH berichteten, daß die Kuh das Tier zu sein scheint, das gegenüber Fluoriden am empfindlichsten ist. Fluorzufuhr von 40 ppm im Wasser und Futter führe durch eine Störung der Nahrungsaufnahme und des Lactationszyklus allmählich zu einem Gewichtsverlust. Die Zufuhr von 70 ppm mit der Nahrung verursachte bei Kühen einen verzögerten Menstruationszyklus, niedrigeres Geburtsgewicht und herabgesetzte Lebensfähigkeit der Kälber⁷. Sie wiesen weiter daraufhin, daß bei Molkereikühen eine Wachstumsverzögerung eintrat, wenn das Futter mehr als 100 ppm Fluorid enthielt⁴.

SCHMID fand bei Rindern und Kühen, die 2 bis 5 Jahre lang toxische Mengen Fluor mit dem Futter aufgenommen hatten, häufig Gewichtsverlust und Abmagerung. Der gestörte Backenzahnwechsel wirkte auch hier als Faktor mit, weil die Futteraufnahme durch das zackige Backenzahngebiß behindert wird. Zugleich, wenn auch seltener, war ein rasches Absinken der Milchleistung zu bemerken⁸.

HERRMANN und ROZEJK beobachteten den Einfluß hoher Fluordosen auf 264 Albinoratten. Die Ergebnisse zeigten: Verzögerung der Dentition, Minderung der Härte der Zähne, Verringerung des Phosphorgehaltes der Zähne, Reduzierung des Aschegehaltes der Knochen, Hyperaemie in der Pulpa, Hemmung des Wachstums des Nagezahnes und Störungen bei der Knochenbruchheilung¹².

Mc CLURE gab 600 ppm Fluorid im Futter von Ratten als genügend an, um eine Wachstumsverzögerung zu verursachen. 90.4 bis 316.6 ppm F reichten aus, wenn das Fluorid unregelmäßig mit dem Trinkwasser zugeführt wird¹.

PINDBORG beobachtete, daß eine Überschreitung der 0.05 % - NaF-Grenze zu einem Gewichtsverlust der Tiere führte. Auch er fand bei leichten und stärkeren Vergiftungen Wachstumslinien in Schmelz und Dentin. Bei längerer Versuchsdauer trat kalkiger Schmelz mit Verlängerung und Fraktur der Zähne auf⁵.

Bei seinen Untersuchungen an Ratten fand MARTHALER im Vergleich zu der Kontrollgruppe keine Unterschiede im Körper- oder Organgewicht. In diesen

Versuchen wurde Natriumfluorid bzw. Aminfluorid-Zahnpaste durch Schlundsonde zwei Monate lang täglich in Dosen von 0.5 mg/kg Körpergewicht zugeführt ⁹.

ROHOLM wies daraufhin, daß eine Gewichtsabnahme das erste Symptom einer chronischen Fluorvergiftung ist. Der Grad der Wachstumshemmung und das Ausmaß der Gewichtsabnahme bis zum Tod hängen von der Fluordosierung ab. Verbunden mit der Gewichtsabnahme sei ein entsprechender Appetitsverlust und ein eingeschränkter Bewegungsraum ¹⁴.

VI: Zusammenfassung

Die kariesverhütende Wirkung des Fluors ist seit 1938 wissenschaftlich untersucht und nachgewiesen worden. Seit dieser Entdeckung spielten Fluoride in der Zahnheilkunde eine wichtige Rolle.

Als Hauptsymptome einer akuten Fluorvergiftung werden beschrieben: seifiger Geschmack im Mund, vermehrter Speichelfluß, Übelkeit, kolikartiger Bauchschmerz, Erbrechen, Diarrhoe, Muskelschwäche, Tremor, Konvulsionen und Schock. Die Dosis minima letalis für Tiere ist mit einem Wirkungsbereich von 23 bis 90 mg Fluorid pro kg Körpergewicht sehr unterschiedlich. Die letale Dosis für Erwachsene wird mit 2.5 g Fluorid beginnend angenommen, scheint aber individuell verschieden zu sein. Hierbei spielen nach der Literatur nicht nur die Giftempfindlichkeit der Individuen sondern auch die der Gewebe eine Rolle.

Chronisch-toxische Wirkungen des Fluors sind in bestimmten Zweigen der Industrie und in Gebieten beobachtet worden, wo Trinkwasser hohe Fluorkonzentrationen enthält und wo der Wasserverbrauch groß ist. Unter den Tieren scheint das Rind besonders empfindlich zu sein. Als typische Symptome einer chronischen Fluorvergiftung bei Rind und Kuh werden beschrieben: Lahmheit und Steifheit der Gliedmaßen, Veränderungen an den Extremitätenknochen und Gelenken, Osteophyten-Bildungen, Verfärbungen, verminderter Milchertrag, struppiges Fell, Abmagerung, verkümmerte Euter und verkrümmte und verdickte Beine.

Die erste und häufigste Erscheinung einer chronischen Fluorid-Toxizität beim Menschen ist der "gefleckte Schmelz" an den Zähnen, der nur dann in Erscheinung tritt, wenn die Intoxikation während der Schmelzentwicklung erfolgte. Andere Symptome der chronischen Fluoridvergiftung beim Menschen sind Steifigkeit der Gelenke, verstärkte Mineralisierung der Knochen (Osteosklerose) und Verkalkung der Sehnen. Gefleckte Zähne kann man jedoch auch ohne Fluorideinwirkung und bei 1 ppm F beobachten. In Gegenden, in denen die Fluoraufnahme 8 - 20 mg/Tag beträgt, tritt vermehrt Osteosklerose auf. Die ersten Manifestationen einer Sklerose sind zu erwarten, wenn die

Fluorkonzentration des Knochens etwa 4 000 mg/kg (bezogen auf fettfreie Trockensubstanz) erreicht. Schilddrüse, Niere, hämatopoetisches System und Wachstum werden erst bei sehr hohen Fluorkonzentrationen beeinflußt.

Unsere Kenntnisse über die toxikologischen Aspekte der Fluorwirkung sind noch unvollständig. Bei der Beurteilung muß der kumulative Effekt der Fluoranreicherung im Organismus berücksichtigt werden. So sind Art und Intensität der Fluorwirkung oft von der Dauer der wiederholten Fluorzuführen abhängig. In der Regel ist man bei der Dosis-Berechnung für akute Vergiftungen auf Tierversuche angewiesen. Die Ergebnisse dürfen aber nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden.

VII: Schrifttum

Schrifttum zu Kapitel I: (Einleitung)

1. Dean, H. Trendley, Arnold, Francis A., Jr., Jay, Philip and Knutson, John W.: Studies on Mass Control of Dental Caries Through Fluoridated Public Water Supply, Publ. Hlth Rep., 65, 1403 - 1408 (1950)
2. Cox, Gerald J.: The Toxicity of Fluoride in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 440 (1950)
3. Mc Clure, Frank J.: A Review of Fluorine and Its Physiological Effects, Physiol. Rev., 13, 277 (1933)
4. König, Klaus G.: Pharmakologie und Toxikologie des Fluors in seiner Karies prophylaktischen Anwendung, Z. Praeventiv Med., 8, 241 - 256 (1963)
5. Rebel, Hans-Hermann: Konservierende Zahnheilkunde, Carl Hanser Verlag, München, p. 111 und 113 (1950)
6. Weiz, Walter S.: The Reduction of Dental Caries Through Use of a Sodium Fluoride Mouth Wash, J Amer. dent. Ass., 60, 438 (1960)
7. Leonhardt, H.: Ergebnisse der Fluortablettenzufuhr bei Salzburger Schulkindern, Adv. fluorine Res., 2, 49 - 56 (1964)
8. Wespi, H.J.: Wie kann die Fluor-Vollsalzprophylaxe der Karies verbessert werden? Praxis, 51, 995 (1962)
9. Sognnaes, Reidar Fauske: Chemistry and Prevention of Dental Caries, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill., p. 182 (1962)

10. Sognaes, Reidar Fauske: Chemistry and Prevention of Dental Caries, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill., p. 183 (1962)
11. Zit. n. Hans Joachim Schmidt: Zahnkariesprophylaxe durch Fluoride, Dr. Alfred Hütig Verlag, Heidelberg, p. 271 (1967)
12. Büttner, W., Schülke, S. and Soyka, S.: Toxicity of Fluorine-Containing Dentifrices, Caries Symposium Zürich: The Present Status of Caries Prevention by Fluorine-Containing Dentifrices, H.R. Mühlemann and K.G. König (eds.), Hans Huber Publisher, Bern, p. 96 (1961)
13. Ziegler, E.: Über die Milchfluorierung, Benno Schwabe und Co. Verlag, pp. 466 - 480 (1951)
14. Schmid-Kunz, H.: Die heutige Ausgangslage für Kollektivfluorierungen, Benno Schwabe und Co. Verlag, pp. 497 - 508 (1951)
15. Sundnall-Hagland, Irene: Sodium Fluoride Application to the Deciduous Dentition (A Clinical Study), Tryckeri Aktiebolaget Thule, Stockholm, p. 9 (1955)
16. Arnold, F.A., Jr., Mc Clure, F.J. and White, C.L.: Sodium Fluoride Tablets for Children, Dent. Progr., 1, 238 (1960)
17. König, Klaus G.: Kariesprophylaxe mit Fluorverbindungen, Dtsch. zahnärztl. Z., 21, 1352 - 1362 (1966)
18. Marthaler, T.M.: Zur Frage des Fluorvollsalzes (Erste klinische Resultate), Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 71, 671 - 682 (1961)
19. Wespi, H.J.: Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Kariesbekämpfung mit Fluorvollsalz in der Schweiz, Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 72, 323 - 333 (1962)

20. Wirz, R.: Ergebnisse des Großversuches mit fluoridierter Milch in Winterthur von 1958 - 1964, Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 74, 767 - 784 (1964)
21. Mühleman, H.R.: Die Karies- prophylaktische Wirkung der Aminfluoride I (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 113 - 120 (1967)
22. Mühleman, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride II (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 123 - 127 (1967)
23. Mühleman, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride III (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 109 - 119 (1967)
24. Mühleman, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride IV (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 109 - 117 (1967)
25. De Paola, Paul F.: Combined Use of a Sodium Fluoride Prophylaxis Paste and a Spray Containing Acidulated Sodium Fluoride Solution, J. Amer. dent. Ass., 75, 1407 - 1411 (1967)
26. Muhler, Joseph C., Spear Jr., Lewis B., Bixler, David and Stookey, George K.: The Arrestment of incipient dental caries in adults after the use of three different forms of SnF_2 therapy: results after 30 months, J. Amer. dent. Ass., 75, 1402 - 1406 (1967)
27. Arnold Jr., F.A., Likins, R.C., Russell, A.L. and Scott D.B.: Fifteenth Year of the Grand Rapids Fluoridation Study, J. Amer. dent. Ass., 65, 780 - 785 (1962)
28. Blayney, J.R.: A Report on Thirteen Years of Water Fluoridation in Evanston, Ill., J. Amer. dent. Ass., 61, 76 - 79 (1960)

29. Böttrich, A., Lingelbach, H. und Quentin, K.E.: Zahnärztliche Überwachung der Trinkwasserfluoridierung in Europe, Dtsch. zahnärztl. Z., 18, 561 - 569 (1963)
30. Innes, D.B.K. and Yondells, W.V.: Calcium Fluoride in Amalgam for Caries Prevention, J. Dent Res., 45, 94 (1966)
31. Jordan, William A., and Peterson, John K.: Caries-inhibiting value of a dentifrice containing stannous fluoride (final report of a two year study), J. Amer. dent. Ass., 58, 42 - 44 (1959)
32. Muhler, Joseph C., and Radike, Arthur W.: Effekt of a dentifrice containing stannous fluoride on dental caries in adults II (Results at the end of two years of unsupervised use), J. Amer. dent. Ass. 55, 196 - 198 (1957)
33. Weyer, Helmut: Die Kariesprophylaxe durch physiologisch wirksame Kalk- und Phosphorverbindungen, Vitamine und Spurenelemente, Dtsch. zahnärztl. Z., 14, 2 -10 (1959)
34. Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C.: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass. 40, 440, (1950)
35. Markiewicz, J., Klewska, A. und Strycharska, M.: Chemical - Toxicological Investigation on the Fluorine Content in Human Viscera, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 112 (1968)
36. Heuser, H. und Schmidt, H.F.M.: Zahnkariesprophylaxe durch Tiefenimprägnierung des Zahnschmelzes mit Fluorlack, Stoma, 21, 91 - 100 (1968)

37. Gottlieb, Bernard: Dental Caries (Its Etiology, Pathology, Clinical Aspects and Prophylaxis), Lea and Febiger, Philadelphia, p. 253 (1947)

Schrifttum zu Kapitel II: (Zur Geschichte und Chemie des Fluors)

1. Black, A.P.: The Chemist looks at Fluoridation, J. Amer. dent. Ass. 44, 137 (1952)
2. Mc Clure, Frank J.: A Review of fluorine and its physiological effects, Physiol. Reviews, 13, 277 - 300 (1933)
3. Dulce, H.J.: Spurenelemente, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 101 (1968)
4. Büttner, W.: Fluorstoffwechsel, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 123 - 127 (1968)
5. Davies, G.N.: The Significance of Epidemiological Studies in Relation to Caries Resistance, Ciba, J & A Churchill Ltd, London, pp. 7 - 31 (1965)
6. Kruger, B.J.: Interaction of Fluoride and Molybdenum on Dental Morphology in the Rat, J. dent. Res., 45, 3 (Supplement), 714 - 725 (1966)
7. Römpf, Hermann: Fluor, Chemie Lexikon, Fäknische Verlagshandlung, W. Keller & Co., Stuttgart, p. 1702 (1962)
8. Harper, Harold A.: Review of Physiological Chemistry, Lange Medical Publication, Los Altos, California, 11 Edition, p. 226 (1967)

9. Oettingen, W.F.: Poisoning, A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment, 2nd Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 538 - 539 (1958)
10. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen 70, (1937)
11. Fieser, Louis F. and Fieser, Mary: Organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, p. 415 (1968)
12. " " " " 416
13. " " " " 1325
14. Mc Kay, Frank S. (In Collaboration with G.V. Black): An Investigation of Mottled Teeth, Dental Cosmos, 58, 477 - 484, 627 - 644, 781 - 792, 894 - 904 (1916)
15. Mc Kay, Frank S.: The Study of Mottled Enamel, J. Amer. dent. Ass., 44, 135 (1952)
16. Frank J. Mc Clure: A Review of Fluorine and Its Physiological Effects, Physiological Reviews, 13, 277 (1933)
17. Linsman, J.F., and Mc Murray, C.A.: Fluoride Osteosclerosis from Drinking Water, Radiol.,40, 474 - 484 (1943)
18. Brun, George C., Buchwald, H. und Roholm, Kaj: Die Fluorauausscheidung im Harn bei chronischer Fluorvergiftung von Kryolitharbeitern, Acta medica Scand., CVI, 261 (1941)
19. Sundvall-Hagland, Irene: Sodium Fluoride Application to Deciduous Dentition, Tryckeri Aktiebolaget Thule, p. 9 (1955)

20. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication: A Clinical Hygienic Study, H.K. Lewis, London, pp. 136 - 194 (1937)
21. Arnold, Francis A., Jr. Dean, H. Trendley and Knutson, John W.: Effect of Fluoridated Public Water Supplies on Dental Caries Prevalence: Results of the Sventh Year Study at Grand Rapids and Muskegon Mich., Publ. Hlth Rep., 68, 141 - 148 (1953)
22. Knutson, John W.: An Evaluation of the Grand Rapid Water Fluoridation Projekt, J. Michigan S. Med. Soc., 53, 1001 - 1006 (1954)
23. Black, G.V. (in collaboration with F.S. Mc Kay): Mottled Teeth - An Endemic Developmental Imperfection of the Teeth, Heretofore Unknown in the Literature of Dentistry, Dental Cosmos, 58, 129 - 156 (1916)
24. Mc Kay, Frank S.: The Establishment of a Definite Relation Between Enamel that is Defective in its Structure and the Liability to Decay, Dent. Cosmos, 71, 747 (1929)
25. Bellinger, Willard R.: The Dental Implications of Fluorine, A Review of Literature, J. Amer. dent. Ass., 34, 720 (1947)
26. Eager, J.M.: Denti di Chiaie (Chiaie Teeth), Publ. Rep., 16, 2, 2576 (1901)
27. Lon W. Morrey: Three More Studies on the Effects of Prolonged Ingestion of Fluoride, J. Amer. dent. Ass., 57, 585 (1958)

28. Walter J. Pelton and Jacob M. Wisan: Dentistry in Public Health, W.B. Saunders and Co., Philadelphia, p. 138 (1949)
29. Hans Jochim Schmidt: Karies-Prophylaxe durch Fluortherapie, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, p.11 (1951)
30. Büttner, W.: Fluorstoffwechsel, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 2, 126, (1968)
31. Diamond, Moses and Weinmann, Joseph P.: The Enamel of Human Teeth, New York, Columbia University Press, New York, p. 65 (1940)
32. Mc Clure, Frank J.: Fluorides in Food and Drinking Water (A Comparison of Effects of Water-Ingsted versus Food-Ingsted Sodium Fluoride), Nat' l Institute of Health Bulletin, No 172 (1939)
33. Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C.: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 446 (1950)
34. Dean, H. Trendley: Chronic Endemic Dental Fluorosis (Mottled Enamel), J. Am. Med. Ass., 107, 1269 - 1272 (1936)
35. Mc Clure, Frank J.: Fluorine Acquired by Mature Dog's Teeth, Science, 95, 256 - 257 (1942)
36. Bagnall, J. Stanley: Biography on Karies Research, National Research Council of Canada, Ottawa, p. 231 (1950)
37. Dean, H. Trendley: Chronic Endemic Dental Fluorosis (Mottled Enamel), J. Am. Med. Ass., 107, 1269 - 1272 (1936)

38. Diesch, B.: Fluorversuche in der amerikanischen Zahnheilkunde, Dtsch. zahnärztl. Z., 4, 87 - 95 (1949)
39. Kovaliv, P. et Held, A.J.: Influence du fluor sur la résistance de l'émail dentaire, Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 57, 205 (1947)
40. Sognnaes Raidar Fauske: Chemistry and Prevention of Dental Caries, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill., 182 - 195 (1962)
41. Schour, Isaac and Massler, Maury: The Effect of Dietary Deficiencies Upon the Oral Struktüre, J. Amer. dent. Ass., 32, 878 (1945)
42. Bramstedt, F.: Der Wirkungsmechanismus der Fluoride als Karies-hemmende Substanzen, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 2, 111 (1968)
43. Knappwost, A.: Grundlagen der Karies-prophylaktischen Wirkung, Dtsch. Zahnärztl. Z., 23, 115 - 122 (1968)
44. König, Klaus G.: Kariesprophylaxe durch lokale Fluoranwendung, Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 77, 555 - 569 (1967)
45. Mühlemann, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride (I) (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 113 - 120 (1967)
46. Mühlemann, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride (II) (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 113 - 120 (1967)
47. Mühlemann, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride (III) (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 109 - 119 (1967)

48. Mühlemann, H.R.: Die Karies-prophylaktische Wirkung der Aminfluoride (IV) (10 Jahre Erfahrungen), Quintess. zahnärztl. Lit., 18, 109 - 117 (1967)
49. Bramstedt, F., Naujoks, R., und Krönke, A.: Über die Aktivierung des Kohlenhydratabbaus im Speichel durch niedrige Fluorkonzentrationen, Naturwissenschaften, 43, 109 - 110 (1956)
50. Gewuld, C.H.: Electron Microscope Study of the Mechanism of Fluoride Deposition in Teeth, J. dent Res., 24, 223 (1945)
51. Magirian, D. and Hodge, H.C.: Fluoride Exchange with Hydroxyl as the Mechanism of Fixation of Fluoride by Bone, J. dent. Res., 30, 467 (Abstract) (1951)
52. Brudevold, Finn: Fluorides in Prevention of Dental Caries, Dent. Clin. N. Amer. July, 397 (1962)
53. Bramstedt, F. und Naujoks, R.: Speichelfermente und Fluor, Dtsch. zahnärztl. Z., 17, 871 (1962)
54. Bramstedt, F. und Bandilla, J.: Über den Einfluß organischer Fluorverbindung - auf Säurebildung und Polysaccharid - Synthese von Plaques - Streptokokken, Dtsch. zahnärztl. Z., 21, 1390 (1966)
55. Knutson, John W.: An Evaluation of the Effectiveness as a Caries Control Measure of the Topical Application of Solutions of Fluorides, Dental Caries - Mechanism and Present Control, C.V. Mosby Co., St. Louis, p. 123 (1948)
56. König, Klaus G.: Kariesprophylaxe mit Fluorverbindungen, Dtsch. zahnärztl. Z., 21, 1354 (1966)

57. Mc Clure, Frank J., and Zipkin, I.: Physiological Effects of Fluoride as Related to Water Fluoridation The Dent.Clin. N.Amer., July 416 - 458 (1958)
58. Yoon, S.H., Brudevold, F., Smith, F.A. Gardner, D.E., and Soni, N.: Distribution of Fluoride in Teeth and Alveolar Bone, J. Amer. dent. Ass., 61, 564 (1960)
59. Yoon, Shin H., Brudevold, Finn, Smith, Frank A. and Gardner, Dwight E.: Fluoride, Calcium, Phosphate, Ash and Water Content of Human Dental Pulp, J. dent Res., 44, 696 - 700 (1965)
60. Hargreaves, J.A. and Weatherell, J.A.: Variation of Fluoride Concentration in Human Deciduous Teeth, Adv. fluorine Res., 3, 247 - 254 (1965)
61. Cimasoni, Giorgio: Die Wirkung von Fluoriden auf Zahnschmelz, Quintess. zahnärztl. Lit., 14, 85 (1963)

Schrifttum zu Kapitel III: (Akute Fluorvergiftungen)

1. Leone, Nicholas C., Geever, Ervin F., and Moran, Niel C.; Acute and Subacute Toxicity Studies of Sodium Fluoride in Animals, Publ. Hlth Rep., 71, 459 - 467 (1956)
2. Gerald J. Cox and Harold C. Hodge: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 443 (1950)
3. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, H.K. Lewis & Co. Ltd., 29 (1937)
4. Büttner, W., Schülke, S., and Soyka, S.: Toxicity of Fluorine Containing Dentifrices, Caries Symposium Zürich: The Present Status of Caries Prevention by

Fluorine-containing Dentifrices, H.R. Mühlemann and K.G. König (eds.) Hans Huber Publisher, Berne p. 96 (1961)

5. Dulce, H.J.: Spurenelemente, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 101 (1968)
6. Marthaler, T.M.: Toxicity Studies with Sodium Fluoride and Amine Fluorides, Helv. Odont. Acta., 4, 93 (1960)
7. Goose, D.H. and Hartles, R.L.: Principles of Preventive Dentistry, Pergamon Press, Oxford, 1, 99 (1964)
8. Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C.: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 93 (1950)
10. Zit. n. Harold C. Hodge: Proceedings of the Nutrition Society, London 22, 112 (1963)
11. Knappwost, A.: Grundlagen der Karies-prophylaktischen Wirkung, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 2, 115 - 122 (1968)
12. Büttner, W.: Fluorstoffwechsel, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 123 - 127 (1968)
13. Sognnaes, Reidar Fauske: Chemistry and Prevention of Dental Caries, Charles C. Thomas, Pub., Springfield, Ill., p. 194 (1962)
14. Dean, H.T., Sebrell, W.H., Breaux, R.P. and Elvove, E.: Effect of Various Amounts of Sodium Fluoride on the Teeth of White Rats, Publ. Hlth Rep., 49, 1075 - 1081 (1934)
15. Zit. n. Kenneth A. Easlich: An Appraisal of Objections to Fluoridation, J. Amer. dent. Ass., 65, 688 (1962)

16. Leone, N.C., Geever, I.F. and Moran, N.C.: Acute and Subacute Toxicity Studies of Sodium Fluoride in Animals, Publ. Hlth Rep., 71, 459 - 467 (1956)
17. Sebrell, W.H., Dean, H.T., Elvove, E. and Breaux, R.P.: Changes in the Teeth of White Rats Given Water from a Mottled Enamel Area, Publ. Hlth Rep., 48, 437 - 445 (1933)
18. Clinton, H. Thienes and Haley, Thomas J.: Clinical Toxicology, Lea and Feburger, Philadelphia, p. 173, (1948)
19. Zit. n. Goodman, Louis S. and Gilman, Alfred: The Pharmacological Basis of Therapeutics, The Macmillan Company, New York, pp. 815 - 817 (1966)
20. Harper, Harold A.: Review of Physiological Chemistry, Lange Medical Publication, Los Altos, California, p. 404 (1967)
21. Gleason, Marion N., Gosselin, Robert E. and Hodge, Harold C.: Clinical Toxicology of Commercial Products, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, p. 77 (1963)
22. Hodge, Harold C.: Fluoride, Mineral Metabolismus, Akademik Press, II, p. 575 (personliche Mitteilung), (1964)
23. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, p. 29 (1937)
24. " " " " pp. 153 - 168 (1937)
25. " " " " p. 265 (1937)
26. Pribilla, O.: Four Cases of Acute Siliofluoride Intoxication, Clinical and Pathological Findings, Official Journal of International Society for Fluoride Research, 1, 106 (1968)

27. Markiewicz, J., Klewska, A., and Strycharska, M.: Chemical - Toxicological Investigation on the Fluorine Content in Human Viscera, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 82 (1968)
28. Siddiqui, A.H.: Skeletal Fluorosis in Nalgonda District, A.P., India, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 82.(1968)
29. Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C.: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent. Ass., 40, 442 (1950)
30. " " " " 442 (1950)
31. Rabinowitch, I.M.: Acute Fluoride Poisoning, Canad. Med. Ass. J., 52, 345 (1945)
32. Zit. n. Henschler, D.: Toxikologische Aspekte, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 108 (1968)
33. Black, Maurice M., Kleiner, Israel S., und Bolker, Herman: The Toxicity of Sodium Fluoride in Man, New York State Med. J., 49, 1187 - 1188 (1949)
34. Lidbeck, William L., Hill, Irvin, B. and Beeman, Joseph A.: Sodium Fluoride Poisoning, J. Amer. Med. Ass., 121, 826 - 827 (1943)

Schrifttum zu Kapitel IV:(Chronische Fluorvergiftungen
beim Tier

1. Schmid, G.: Fluorosis beim Tier, Symposium über Fluorprobleme, Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel, pp. 397 - 418 (1957)
2. " " " " p. 413 (1957)

3. Schmid, G.: Fluorosis beim Tier, Symposium über Fluorprobleme, Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel, p. 398, (1957)
4. Allan, J.H.: Observation on the Development of Dental Enamel in Akute Experimental Fluorosis, Adv. fluorine Res., 2, 41 - 51 (1964)
5. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johan Ambrossius Barth Verlag, Leipzig, p. 42 (1959)
6. McClure, Frank J.: Fluoride in Food and Drinking Water (A Comparison of Effects of Water Ingested versus Food-Ingested Sodium Fluoride), Nat'l Institutes of Health Bulletin, No. 172 (1939)
7. Lawrenz, M. and Mitchell, H.: The Effect of Dietary Calcium and Phosphorus of the Assimilation of Dietary Fluorine, J. Nutrit., Philadelphia, 22, 94 - 101 (1941)
8. Bredemann, Gustav: Biochemie und Physiologie des Fluors, Akademie Verlag, Berlin, pp. 162 - 184 (1956)
9. Dean, H. Trendley, Sebrell, William H., Breaux, R.P. and Elvove, Elias: Effect of Various Amounts of Sodium Fluoride on the Teeth of White Rats, Publ. Hlth Rep., 49, 1075 - 1081 (1934)
10. Hupka, E.: Klinische Beobachtungen über Fluorvergiftungen bei Weidetiere, Dtsch. tierärztl. Wschr., Hannover, 49, 349 - 352 (1941)
11. Lawrenz, M., Mitchell, H.H. and Ruth, W.A.: Adaptation of the Growing Rat to the Ingestion of a Constant Concentration of Fluorine in the Diet, J. Naut. Philad., 19, 531 (1940)
12. McCann, H.G. and Bullock, F.A.: The Effect of Fluoride Ingestion on the Composition and Solubility of Mineralized Tissues of the Rat, J. dent. Res., 36, 391 -

398 (1957)

13. Zipkin, Isadore and McClure, Frank J.: Deposition of Fluorine in the Bones and Teeth of the Growing Rat, J. Nut., 47, 611 - 620 (1952)
14. Costich, Emmett R., Hein, W., Hodge, Harold C. and Shourie, Kanwar L.: Reduction of Hamster Periodontal Disease by Sodium Fluoride and Sodium Monofluorophosphate in Drinking Water, J. Amer. dent. Ass., 55, 619 (1957)
15. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, pp. 225 - 234 (1937)
16. " " " " pp. 214 - 224 (1937)
17. Yoon, Shin H., Brudevold, Finn, Smith, Frank A. and Gardner, Dweight E.: Fluoride, Calcium, Phosphat, Ash and Water Content of Human Dental Pulp, J. dent. Res., 44, 696 - 700 (1965)

Schriftum zu Kapitel V,1 : (Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen - Mottled Enamel)

1. Dean, H. Trendley: Chronic Endemic Dental Fluorosis (Mottled Enamel), J. Amer. Med. Ass., 107, 1269 - 1272 (1939)
2. McClure, Frank J.: Fluorides in Food and Drinking Water (A Comparison of Effects of Water - Ingested versus Food - Ingested Sodium Fluoride), Nat'l Institute of Health Bulletin, No. 172 (1939)
3. Dean, H. Trendley: Chronic Endemic Dental Fluorosis (Mottled Enamel), J. Amer. Med Ass., 107, 1269 - 1272 (1936)

4. Dean. H. Trendley, McKay, Frederick S., and Elvove, Elias: Mottled Enamel Survey of Bauxite, Ark. (Ten Years after a Change in the Common Water Supply), Publ. Hlth Rep., 53, 1736 - 1748, (1938)
5. Galagan, Donald and Lamson, Glenn G., Jr.: Climate and Endemic Dental Fluorosis, Publ. Hlth Rep., 68, 497 - 508 (1953)
6. Dean, H. Trendley, Elvove, Elias and Poston, Richard F.: Mottled Enamel in South Dakota, Publ. Hlth Rep., 54, 212 - 228 (1939)
7. McClure, Frank J. and Zipkin, Isadore: I Physiologic Effects of Fluoride as Related to Water Fluoridation, Dent. Clin. N. Amer., July, 411 - 458 (1958)
8. Schmidt, Hans Joachim: Kariesprophylaxe durch Fluortherapie, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, p. 14, (1951)
9. Dulce, H.J.: Spurenelemente, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 103 (1968)
10. Arnold, Francis A., Jr., McClure Frank J., White, Carl L.: Sodium Fluoride Tablets for Children, Dent. Progr., 1, 8 - 12 (1960)
11. Newbrunn, E. and Brudevold, F.: Studies on the Physical Properties of Fluorosed Enamel, I Microradiographic Studies, Arch. oral. Biol., 2, 15 - 20 (1960)
12. Schmid, G.: Fluorosis beim Tier, Symposium über Fluorprobleme, Benno Schwalbe & Co. Verlag, Basel, pp. 397 - 418 (1957)
13. " " " " p. 413 (1957)
14. " " " " p. 398 (1957)

15. Allan, J.H.: Observation on the Development of Dental Enamel in Akute Experimental Fluorosis, Adv. fluorine Res., 2, 41 - 51 (1964)
16. Hoffmann - Axthelm: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johan Ambrossius Barth Verlag, Leipzig, pp. 20 - 43, (1959)
17. Arnold, Francis A., Jr.: Fluoride Therapy for the Control of Dental Caries, J. Amer. dent. Ass., 37, 433 (1948)
18. Dirks, O. Backer: Fluoridation of Drinking Water Effekt on Dental Caries Experience, Adv. fluorine Res., 2, 33 - 36 (1964)
19. Dean H. Trendley: Fluorine in the Control of Dental Caries, J. Amer. dent. Ass., 52, 2 (1956)
20. Maier, Franz J.: Fluoridation of Public Water Supplies, J. Amer. Water Works Ass., 42, 1120 - 1132 (1950)
21. Büttner, W.: Fluorine and Trace Elements, Adv. fluorine Res., 3, 28 (1964)
22. Richards, L.F., Westmoreland, W.W., Tashiro, N. and Morrison, J.T.: Determining Optimum Fluoride Levels for Community Water Supplies in Relation to Temperatur, J. Amer. dent. Ass., 74, 389 (1967)
23. Gottlieb, Bernhard: Dental Caries, Its Etiology, Pathology, Clinical Aspects and Prophylaxis, Lea, Philadelphia, 237 - 254 (1947)
24. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johan Ambrossius Barth Verlag, Leipzig, p. 42 (1959)
25. Lawrenz, M., Mitchell, H.H. and Ruth, W.A.: Adaption of the Growing Rat to the Ingestion of a Constant

26. McCann, H.G. and Bullock, F.A.: The Effect of Fluoride Ingestion on the Composition and Solubility of Mineralized Tissues of the Rat, J dent Res. 36, 391 -398 (1957)
27. Zipkin, Isadore and McClure, Frank J.: Deposition of Fluorine in the Bones and Teeth of the Growing Rat, J. Nut., 47, 611 - 620 (1952)
28. Büttner, W., Schülke, S. and Soyka, S.: Toxicity of Fluorine Containing Dentifrices, Caries Symposium Zürich: The Present Status of Caries Prevention by Fluorine-containing Dentifrices, H.R. Mühlemann and K.G. König (eds), Hans Huber Publisher, Berne, p. 92, (1961)
29. Costich, Emmett R., Hein W., Hodge, Harold C., and Shourie, Kanwar L.: Reduction of Hamster Periodontal Disease by Sodium Fluoride and Sodium Monofluorophosphate in Drinking Water, J. Amer dent. Ass., 55, 619, (1957)
30. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, pp. 214 - 224 (1937)
31. " " " " pp. 214 - 224 (1937)
32. Yoon, Shin H., Brudevold, Finn, Smith, Frank A. and Gardner, Dwight E.: Fluoride, Calcium, Phosphat, Ash and Water Content of Human Dental Pulp, J. dent. Res., 44, 696 -700 (1965)
33. Jolly, S.S.: An Epidemiological, Clinical and Biochemical Study of Endemic, Dental and Skeletal Fluorosis in Punjab, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 65 - 66 (1968)
34. Pinet, A. and Pinet F.: Endemic Fluorosis in the

Sahara, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 86 (1968)

35. Ericsson, Y.: Symposium über Fluoridierungsmaßnahmen, Dtsch. zahnärztl. Z., 20, 1142 (1965)

36. Nowik, I.O.: Fleckenbildung im Zahnschmelz durch Fluoreinwirkung, Dtsch. Stomat., 2, 236 (1952)

Schrifttum zu Kapitel V,2:(Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen - Osteosklerose)

1. Zipkin, Isadore, McClure, Frank J., Leone, Nicholas and Lee, Willard A.: Fluoride Deposition in Human Bones after Prolonged Ingestion of Fluoride in Drinking Water, Publ. Hlth Rep., 73, 732 - 740 (1958)
2. Smith, F.A. and Hodge, H.C.: Fluoride Toxicity: In Fluorine and Dental Health (eds.) Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press, p. 13,(1959)
3. McClure, F.J. and Zipkin, I.: Physiologic Effects of Fluoride as Related to Water Fluoridation, Dent. Clin. N. Amer., July 411 - 458 (1958)
4. Leone, N.C., Stevenson, C.A., Hilbish, T.F. and Sossman, M.C.: A Roentgenologic Study of a Human Population Exposed to High-Fluoride Domestic Water (A 10-Year Study), Amer. J. Roentg., Radium Therapy and Nuclear Medicine, 74, 874 - 885 (1955)
5. McClure, F.J., McCann, H.G. and Leone, N.C.: Excessive Fluoride in Water and Bone Chemistry (Comparison of Two Cases), Publ. Hlth Rep., 73, 741 - 746 (1958)
6. Geever, E.F., Leone, N.C., Geiser, P. and Lieberman,

- J.E.: Pathologic Studies in Man After Prolonged Ingestion of Fluoride in Drinking Water, II Findings in Bones in Communities with Water Levels from 1.0 to 4.0 ppm Fluoride, Publ. Hlth Rep. 73, 721 - 731, (1958)
7. Leone, N.C., Shimkin, MB., Arnold, F.A., Stvenson, C.A., Zimmermann, C.R., Geiser, P.B. and Lieberman, J.E., (Medical Aspects of Excessive Fluoride in a Water Supply), 69, 925 - 936 (1954)
 8. Hodge, Harold C.: Fluoride Metabolism: Its Significance in Water Fluoridation, J. Amer. dent. Ass., 52, 311 (1956)
 9. McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S. and Kinser, C.A.: Balances of Fluorine Ingested from Various Sources in Food and Water be Five Young men, J.Ind. Hygiene and Toxicology, 27, 159 - 170 (1945)
 10. Dale, Peter P. and McCauley, H.B.: Dental Conditions in Workers Chronically Exposed to Dilute Anhydrous Hydrofluoric Acid, J. Amer. dent Ass., 37, 131 (1948)
 11. McCann, H.G. and Bullock, F.A.: The Effect of Fluoride Ingestion on the Composition and Solubility of Mineralized Tissues of the Rat, J. dent. Res., 36, 391 - 398 (1957)
 12. Likins, R.C., Zipkins, I. and McCann, H.G.: Distribution and Excretion of Hexofluorophosphate, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 95, 459 - 467 (1957)
 13. Cox, Gerald J. and Hodge, Harold C.: The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry, J. Amer. dent Ass., 40, 445 (1950)
 14. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, pp. 141 - 142 (1937)

15. Gülzow, Hans-Jürgen, Symposium über Fluoridierungs-
massnahme zur Kariesprophylaxe am 18 und 19 Juni
1965 in Gießen, Dtsch. zahnärztl. Z., 20, 1139 -
1146 (1965)
16. Büttner, W.: Fluorstoffwechsel, Dtsch. zahnärztl.
Z., 23, 127 (1968)
17. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Forlag,
Copenhagen, pp. 141 - 142 (1937)
18. Zit. n. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen
zum Fluorproblem, Johan Amrosius Barth Verlag,
Leipzig, p. 45 (1959)
19. Rheinwald, U. und Oelschläger, W.: Fluorbilanz,
Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 129 (1968)
20. Walbott, S.: Fluor-Intoxikation durch Trinkwasser,
Dtsch. med. Wschr., 84, 728 (1959)
21. Zit. n. McCall, John Oppie: Principles of Perio -
dontics, J.B. Lippiniott Company, Philadelphia,
p. 69 (1964)
22. Meyer, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica
Foundation, Mouton and Company, Hague, Netherlands,
p. 77 (1963)
23. Rich, C., Ensinnck, J. and Ivanovich, P.: The Effects
of Sodium Fluoride on Calcium Metabolism of Subjects
with Metabolic Bone Diseases, J. Clin. Invest, 43,
545 - 556 (1964)
24. Comar, C.L. and Bonner, Felix: Mineral Metablism,
An Advanced Treatise: Hodge, Harold C., Fluoride,
Academic Press, New York, p. 591, (1964)
25. " " " " p. 583 (1964)

26. Brun, G.C., Buchwald, H. and Roholm, K.: The Excretion of Fluorine in Urine of Cryolite Workers with Chronic Fluoride Poisoning, *Acta. med. scand.*, 106, 261 (1941)
27. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, pp. 192 - 193 (1937)
28. " " " " 180 - 194 (1937)
29. Singh, Amarjit, Jolly, S.S., Bansal, B.C. and Mathur C.C.: Endemic Fluorosis, Epidemiological, Clinical and Biochemical Study of Chronic Fluorine Intoxication in Panjab (India), *Medicine*, 42, 242 (1963)
30. Pinet, A. and Pinet, F.: Endemic Fluorosis in the Sahara, *Official Journal of International Society of Fluoride Research*, 1, 86 - 93 (1968)
31. Soriano, M.: Periostitis Deformans due to Wine Fluorosis, *Official Journal of International Society of Fluoride Research*, 1, 56 - 64. (1968)
32. Jolly, S.S.: An Epidemiological, Clinical and Biochemical Study of Endemic, Dental and Skeletal Fluorosis in Punjab, *Official Journal of International Society for Fluoride Research*, 1, 65 - 75 (1968)
33. Siddiqui, A.H.: Skeletal Fluorosis in Nalgonda District, A.P., India, *Official Journal of International Society of Fluoride Research*, 1, 76 - 85 (1968)
34. Waldbott, G.L.: Hydrofluorosis in the U.S.A., *Official Journal of the International Society for Fluoride Research*, 1, 100 (1968)
35. Sognaes, Reidar Fauske: Chemistra and Prevention of Dental Caries, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., p. 194 (1962)

36. Zit. n. Schmidt, Hans Joachim: Zahnkariesprophylaxe durch Fluoride, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, p. 75 (1951)
37. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johan Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, p. 43 (1959)
38. Hodge, Harold C.: Fluoride Metabolism, Its Significance in Water Fluoridation, J. Amer. dent. Ass., 52, 311 (1956)
39. Brun, George C., Buchwald, H. und Roholm, Kaj: Die Fluorausscheidung im Harn bei Chronischer Fluorvergiftung von Kryolitharbeitern, Acta medica Scand., CVI, 270 (1941)

Schrifttum zu Kapitel V,3:(Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen - Schilddrüse)

1. Puentes, F. and Cremer, H.D.: Versuche zum Fluor-Jod-Antagonismus in der Schilddrüse, Adv. fluorine Res.. 4, 213 - 220 (1966)
2. Smith, F.A. and Hodge, H.C.: Fluoride Toxicity: In Fluorine and Dental Health, (eds.) Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press, pp. 21 - 23 (1959)
3. Harris, N.O. and Hayes, R.L.: A Tracer Study of the Effect of Acute and Chronic Exposure to Sodium Fluoride on the Thyroid Iodine Metabolism of Rats, J. dent. Res., 34, 470 (1955)
4. Hodge, Harold C.: Proceedings of the Nutrition Society, London, 22, 113 (1963)

5. Korrdi, H., Wegmann, T., Galletti, P., and Held, H.R.: Untersuchungen Über eine auffällige Schilddrüsensschädigende Wirkung des Fluors, Bull. schweiz. Akad. med Wiss., 12, 536 - 538 (1956)
6. Nowick, I.O.: Fleckenbildung im Zahnschmelz durch Fluóreinwirkung, Dtsch. Stomat., 2, 236 (1952)
7. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johan Abrosius Barth Verlag, Leipzig, p. 51, (1959)
8. Ogilvie, A.L.: Histological Findings in the Kidney, Liver, Pancreas, Adrenal and Thyroid Gland of the Rat Following Sodium Fluoride Administration, J. dent. Res., 31, 598 (1952)
9. Leone, N.C., Leatherwood, E.C., Petrie, I.M. and Lieberman, L.: Effect of Fluoride on Thyroid Gland, J. Amer. dent. Ass., 69, 179 (1964)
10. Smith, F.A. and Hodge, H.C.: Fluoride Toxicity: In Fluorine and Dental Health, (eds.) Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press, p. 21 (1959)

Schrifttum zu Kapitel V,4: (Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen - Niere)

1. König, Klaus G.: Pharmakologie und Toxikologie des Fluors in seiner Karies prophylaktischen Anwendung, Z. Präventivmed., 8, 241 - 256 (1963)
2. Smith, F.A. and Hodge, H.C.: Fluoride Toxicity, In Fluorine and Dental Health, (eds.) Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press p. 24 (1959)

3. McClure, F.J. and Zipkin, I.: Physiologic Effects of Fluoride as Related to Water Fluoridation, Dent. Clin. N. Amer., July, 411 - 458 (1958)
4. Hodge, Harold C.: Proceedings of the Nutrition Society, London, 22, 113 (1963)
5. McClure, F.J. and Zipkin, I.: Physiologic Effects of Fluoride as Related to Water Fluoridation, Dent. Clin. N. Amer., July, 411 - 458 (1958)
6. Zit. n. Review of Dental Research, J. Amer. dent. Ass., 64, 616 (1962)
7. " " " "
8. Comar, C.L and Bonner, Felix: Mineral Metabolism, An Advance Treatise: Hodge, Harold C., Fluoride, Academic Press, New York, p. 575 (1964)
9. " " " " p. 580 (personliche Mitteilung) (1964)
10. Ericsson, Y.: The State of Fluorine in Milk and its Absorption and Retention when Administered in Milk, Acta odontol. scand., 16, 51 (1958)
11. Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L. and Henshaw, L.B.: Renal Excretion of Radiofluorid in the Dog, Amer. J. Physiol. 198, 829 (1960)
12. Lawrenz, M., Mitchell, H.H. and Ruth, W.A.: The Comparative Assimilation of Fluoride by Growing Rats during Continuous and Intermittent Dosage, J. Nat. Philad., 20, 383 - 390 (1940)
13. Comar, C.L. and Bonner, Felix: Mineral Metabolism, An Advance Treatise: Hodge, Harold C., Fluoride, Academic Press, New York, p. 575 (1964)
14. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk For-

lag, Copenhagen, p. 29 (1937)

15. McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S. and Kinser, C.A.: Balances of Fluorine Ingested from Various Sources in Food and Water by Five Young Men, J. Ind. Hygiene and Toxicology, 27, 159 - 170 (1945)
17. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, p. 192 (1937)
18. Walbott, G.L.: Hydrofluorosis in the U.S.A., Official Journal of International Society for Fluoride Research, 1, 94 - 102 (1968)
19. Hodge, Harold C. Downs, William L., Smith, Frank A., Maynard, Elliott A., Scott, James K. and Gardner, Dwight E.: Renal Effects of Fluoride, III Two Year Study, J. dent. Res., 43, 865 (1964)
20. Brun, George C., Buchwald, H. und Roholm, Kaj: Die Fluorauausscheidung im Harn bei Chronischer Fluorvergiftung von Kryolitharbeitern. Acta Medica Scand., CVI, 267 (1941)

Schrifttum zu Kapitel V,5: (Chronische Fluorvergiftungen beim Menschen - Haematopoetisches System)

1. McClure, Frank J. and Kornberg, Arthur: Blood Haemoglobin and Haematocrit: Results on Rats Ingesting Sodium Fluoride, J. Pharmacology and Exptl. Therapeutics, 89, 77 - 80 (1947)
2. Smith, F.A. and Hodge, H.C.: Fluoride Toxicity: In Fluorine and Dental Health, (eds.) Muhler, J.C. and Hine, M.K., Bloomington, Indiana University Press, p. 25 (1959)

3. Black, M.M., Kleiner, I.S. and Bolker, H.: The Toxicity of Sodium Fluorides in Man, N.Y. State J. Med., 49, 1187 - 1188 (1949)
4. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, p. 56 (1959)
5. Armstrong, W.D.: Mechanisms of Fluoride Homeostasis, Arch. Oral Biol.(Spec. Suppl.), 4, 156 - 159 (1961)
6. McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S., and Kinser, C.A.: Balances of Fluorine Ingested from Various Sources in Food and Water by Five Young men, J. Ind. Hygiene and Toxicology, 27, 159 - 170 (1945)
7. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, A Clinical Hygienic Study with a Review of the Literature and Some Experimental Investigations, H.K. Lewis and Co., Ltd., London, pp 154 - 157 (1937)
8. Armstrong, Wallace D.: Recent Studies on Medical Aspects of Fluoridation, J. Amer. dent. Ass., 52, 422 (1956)
9. Wallace-Durbin, P.: Metabolism of Fluorine in the Rat Using F^{18} as a Tracer, J. dent. Res., 33, 789 (1954)
10. Walbott, S.: Fluorintoxication durch Trinkwasser, Dtsch. med. Wschr., 84, 728 (1959)
11. König, Klaus G.: Kariesprophylaxe mit Fluorverbindungen, Dtsch. zahnärztl. Z., 21, 1354 (1966)
12. Likins, R.C., Zipkins, I. and McCann, H.G.: Distribution and Excretion of Hexafluorophosphate, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 95, 459 - 467 (1957)
13. Wagner, Martin J. and Muhler, Joseph C.: Retention

of Aquious Fluoride by Alloxan-Diabetic Rats, J.
Amer. dent. Ass. 52, 83 (1959)

14. Zit. n. Comar, C.L. and Bonner, Felix: Mineral Metabolism, An Advance Treatise: Hodge, Harold C., Fluoride, Academic Press, New York, p. 578 (1964)
15. Siddiqui, A.H.: Skeletal Fluorosis in Nalgonda District, A.P. India, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 76 - 85 (1968)
16. Pinet, A. and Pinet F.: Endemic Fluorosis in the Sahara, Official Journal of the International Society for Fluoride Research, 1, 86 - 93 (1968)
17. Hoffmann-Axthelm, Walter: Untersuchungen zum Fluorproblem, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, p. 57 (1959)
18. Rabinowitch, I.M.: Acute Fluoride Poisoning, Can. Med. Ass. J., 52, 347 (1945)

Schrifttum zu Kapitel V,6: (Chronische Fluorvergiftungen
beim Menschen - Wachstum)

1. McClure, Frank J.: Fluoride in Food and Drinking Water (A Comparison of Effects of Water-Ingsted versus Food-Ingsted Sodium Fluoride), Nat'l. Institute of Health Bulletin, No. 172 (1939)
2. McClure, Frank J.: A Review of Fluorine and Its Physiological Effects, Physiol. Reviews, 13, 277 - 300 (1933)
3. McClure, Frank J.: Fluoride Domestic Waters and Sys-

temic Effects: Relation to Bone-Fracture Experience, Height and Weight of High School Boys and Young Selectees of the Armed Forces of the United States, Publ. Hlth Rep., 59, 1543 (1944)

4. Hodge, H.C. and Smith, F.A.: Fluoridation as a Public Health Measure, Published by the Amer. Ass. for the Advancement of Science, J.H. Shaw, Washington (1954)
5. Pindborg, J.J.: The Pigmentation of the Rat Incisor as an Index of Metabolic Disturbances, Oral. Surg., 6, 780 - 789 (1953)
6. Goose, D.H. and Hartles, R.L.: Principles of Preventive Dentistry, Pergamon Press, Oxford, p. 100 (1964)
7. Zit. n. Goose, D.H. and Hartles, R.L.: Principles of Preventive Dentistry, Pergamon Press, Oxford, p. 100 (1964)
8. Schmid, G.: Fluorose bei Rindern: Symposium Über Fluorprobleme, Benno Schwabe and Co. Verlag, Basel, p. 398 (1951)
9. Büttner, W., Schülke, S. and Soyka, S.: Toxicity of Fluorine-Containing Dentifrices, Caries Symposium, Zürich, Hans Huber Pub., p. 93 (1961)
10. Cooper, V.K.: The Effect of Fluoride and Soils on the Morphology of the Human Dentition, J. dent. Res., 43, 983 (1964)
11. Short, E.M.: Domestic Water and Dental Caries, VI The Relation of Fluoride Domestic Waters to Permanent Tooth Eruption, J. dent. Res., 23, 247 (1944)
12. Herrmann, Martin and Rozeik, Fauzi: Zur Toxizitätsfrage des Fluors, Dtsch. zahnärztl. Z., 14, 347 (1959)

13. Meyer, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica Foundation, Mouton and Co., Hague, Netherlands, p. 78 (1958)
14. Roholm, Kaj: Fluorine Intoxication, NYT Nordisk Forlag, Copenhagen, p. 77 (1937)

VIII: Alphabetischer Autorenindex

Die nachfolgenden Hinweise beziehen sich auf Kapitel (römische Zahlen) und Hinweisnummern (arabische Zahlen)

Allan	IV/4, V/15
Armstrong	VIII/11, IX/5, IX/8
Arnold Jr.	I/1, I/17, I/29, II/28, V/10, V/17, VI/7
Äslander	I/28
Bagnall	I/56
Bandilla	I/38, I/78
Bansal	VI/29
Beeman	III/34
Bellinger	II/33
Black, A.P.	II/1
Black, G.V.	II/31
Black, M.M.	III/33, IX/3
Blayney	I/30
Bolker	III/33, IX/3
Bonner	I/45, I/85, II/13, VI/24, VI/25, VIII/13, IX/14
Böttrich	I/31
Bramstedt	I/37, I/38, I/65, I/66, I/73, I/77, I/78
Breaux	III/14, III/17, IV/9
Bredemann	IV/8
Brudevold	I/42, I/43, I/76, I/82, I/83, IV/17, V/11, V/32
Brun	II/23, VI/26, VI/39, VIII/20
Buchwald	II/23, VI/26, VI/39, VIII/20
Bullock	IV/12, V/26, VI/11
Büttner	I/13, II/7, II/38, III/4, III/12, V/21, V/28, VI/16, X/9
Carlson	VIII/11
Cimasoni	I/86
Clinton	III/18
Comar	I/45, I/85, II/13, VI/24, VI/25, VIII/8, VIII/9, VIII/13, IX/14
Cooper	X/10

Comar	I/45, I/85, II/13, VI/24, VI/25, VIII/8, VIII/9, VIII/13, IX/14
Cooper	X/10
Costich	IV/14, V/29
Cox	I/2, I/36, I/52, III/2, III/8, III/29, III/30, VI/13
Cremer	VII/1
Dale	VI/10
Davies	II/8
Dean	I/1, I/53, I/57, II/28, III/14, III/17, IV/9, V/1, V/3, V/4, V/6, V/19
De Paola	I/26
Diamond	I/50
Diesch	I/59, II/30
Dirks	V/18
Downs	VIII/19
Dulce	I/64, II/5, III/5, V/9
Eager	II/25, II/34
Easlich	III/15
Elvove	III/14, III/17, IV/9, V/6
Ensinck	VI/23
Ericsson	V/35, VIII/10
Fieser, Louis F.	I/15, I/16, I/17
Fieser, Mary	I/15, I/16, I/17
Galagan	V/5
Galletti	VII/5
Gardner	I/42, I/43, I/82, I/83, IV/17, V/32, VIII/19
Geever	III/1, VI/6
Geiser	VI/6, VI/7
Gewuld	I/74
Gilman	III/19
Gleason	III/21
Goodman	III/19
Goose	III/7, X/6, X/7
Gosselin	III/2
Gottlieb	I/88, V/23
Gülzow	VI/15

Haley	III/18
Hamilton	VI/9, VIII/15, IX/6
Hargreaves	I/44, I/84
Harper	II/11, III/20
Harris	VII/3
Hartles	III/7, X/6, X/7
Hayes	VII/3
Hein	IV/14, V/29
Held, A.J.	I/60, VII/5
Held, H.R.	
Henschler	III/32
Henshaw	VIII/11
Herrmann	X/12
Heuser	I/49
Hilbish	VI/4
Hill	III/34
Hodge	I/36, I/52, I/75, III/2, III/8, III/10, III/21, III/22, III/29, III/30, IV/14, V/29, VI/2, VI/8, VI/13, VI/38, VII/2, VII/4, VII/10, VIII/2, VIII/4, VIII/19, IX/2, X/4
Hoffmann-Axthelm	I/61, IV/5, V/16, V/24, VI/18, VI/37, VII/7, IX/4, IX/17
Hupka	IV/10
Innes	I/32
Ivanovich	VI/23
Jay	I/1
Jolly	I/47, V/33, VI/29, VI/32.
Jordan	I/33
Kinser	VI/9, VIII/15, IX/6
Kleiner	III/33, IX/3
Klewska	I/48, III/27
Knappworst	I/67, II/6, III/11
Knutson	I/1, I/39, I/79, II/28, II/29
König	I/4, I/18, I/40, I/68, I/80, II/4, VIII/1, IX/11
Kornberg	IX/1
Korrodi	VII/5
Kovaliv	I/60
Kröncke	I/73

Kruger	II/9
Lamson	V/5
Lawrenz	IV/7, IV/11, VIII/12
Leatherwood	VII/9
Lee	VI/1
Leone	III/1, III/16, VI/1, VI/4, VI/5, VI/6, VI/7, VII/9
Leonhardt	I/7
Lidbeck	III/34
Lieberman, J.E.	VI/6, VI/7
Lieberman, L.	VII/9
Likins	I/29, VI/12, IX/12
Linsmann	II/22
Magirian	I/75
Maier	V/20
Markiewicz	I/48, III/27
Marthaler	I/19, III/6
Mathur	VI/29
Maynard	VIII/19
Mc Call	VI/21
Mc Cann	IV/12, V/26, VI/5, VI/11, VI/12
Mc Cauley	VI/10
Mc Clure	I/3, I/10, I/17, I/41, I/51, I/54, I/55, I/81, II/2, II/3, II/21, IV/6, V/2, V/7, V/10, V/27, VI/1, VI/3, VI/5, VI/9, VIII/3, VIII/5, VIII/15, IX/1, IX/6, X/1, X/2, X/3
Mc Kay	II/18, II/19, II/20, II/32, V/4
Mc Murray	II/22
Meyler	VI/22, X/13
Mitchell	IV/7, V/25, VI/9, VIII/12, VIII/15, IX/6
Moran	III/1, III/16
Morrey	II/35
Morrison	V/22
Mühleman	I/22, I/23, I/24, I/25, I/69, I/70, I/71, I/72
Muhler	I/27, I/34, IX/13
Naujoks	I/37, I/73, I/77
Newbrunn	V/11
Nowick	V/36, VII/6

Oelschläger	I/87, VI/19
Oettingen	II/12
Ogilvie	VII/8
Pelton	II/36
Peterson	I/33
Petrie	VII/9
Pindborg	X/5
Pinet, A.	V/34, VI/30, IX/16
Pinet, F.	V/34, VI/30, IX/16
Poston	V/6
Pribilla	III/26
Puentes	VII/1
Rabinowitch	III/31, IX/18
Radike	I/34
Rebel	I/5
Rheinwald	I/87, VI/19
Rich	VI/23
Richards	V/22
Roholm	II/14, II/23, II/27, III/3, III/23, III/24, III/25, IV/15, IV/16, V/30, V/31, VI/14, VI/17, VI/26, VI/27, VI/28, VI/39, VIII/14, VIII/17, VIII/20, IX/7, X/14
Römpf	II/10
Rozeik	X/12
Russell	I/29
Ruth	IV/11, V/25, VIII/12
Schmid	IV/1, IV/2, IV/3, V/12, V/13, V/14, X/8
Schmid-Kunz	I/15
Schmidt, H.F.M.	I/49
Schmidt, H.J.	I/12, II/26, II/37, V/8, VI/36
Schour	I/63
Schülke	I/13, III/4, V/28, X/9
Scott	I/29, VIII/19
Sebrell	III/14, III/17, IV/9
Shimkin	VI/7
Short	X/11
Shourie	IV/14, V/29
Siddiqui	III/28, VI/33, IX/15

Singh	VI/29
Singer	VIII/11
Smith, F.A.	I/42, I/43, I/82, I/83, IV/17, V/32, VII/2, VII/10, VIII/2, VIII/19, IX/2, X/4
Sognaes	I/9, I/11, I/62, III/13, VI/35
Soni	I/42, I/82
Soriano	I/46, VI/31
Sossman	VI/4
Soyka	I/13, III/4, V/28, X/9
Stevenson	VI/4, VI/7
Strycharska	I/48, III/27
Sundnall-Hagland	I/16, II/24
Tashiro	V/22
Walbott	VI/20, VII/18, IX/10
Waldbott	VI/34
Wagner	IX/13
Wallace-Durbin	IX/9
Weatherell	I/44, I/84
Wegmann	VII/5
Weinmann	I/50
Weiz	I/6
Wespi	I/8, I/20
Westmoreland	V/22
Weyer	I/35
White	I/17, V/10
Wirz	I/21
Wisan	II/36
Yoon	I/42, I/82, I/83, IV/17, V/32
Ziegler	I/14
Zipkin	I/41, I/81, II/3, IV/13, V/7, V/27, VI/1, VI/3, VI/12, VII/3, VII/5, IX/12
Zimmermann	VI/7

LEBENS LAUF

Am 23.11.1935 wurde ich, William Edward Hoskins, in Ft. Worth, Texas (U.S.A.), als Sohn des Kaufmanns William Hoskins Jr. und seiner Ehefrau Willie geboren. Nach Besuch der Grund- und Oberschule in San Francisco absolvierte ich das College des Cuttington College in Liberia und erhielt dort mit dem B.S. die Hochschulreife. Es folgte eine dreijährige Militärzeit in den Vereinigten Staaten. Danach erhielt ich an der Universität Erlangen - Nürnberg einen Studienplatz für das Fach Zahnheilkunde und begann mit dem WS 1962/63 dieses Studium. Mein zahnärztliches Staatsexamen legte ich im Januar 1969 mit der Gesamtnote " gut " ab. Seitdem beschäftigte ich mich mit der Anfertigung dieser Dissertation. Zwischenzeitlich war ich als Vertreter in zahnärztlichen Praxen tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
